Aus der Universitäts-Augenklinik Basel (Prof. Dr. *Carl Mellinger*).

Klinische und experimentelle Untersuchungen

über die

Ursachen von Intoxikationserscheinungen nach Atropinanwendung bei augenkranken Kindern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Heinrich Elsner
med. prakt. aus Basel-Stadt.
Assistenzarzt der ophthalmologischen Klinik Basel.

ALLZEIT VORAN
S. K.

Berlin 1909
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 15.

Sonder-Abdruck aus Zeitschrift für Augenheilkunde. Bd. XXII.

Meiner lieben Mutter

in herzlicher Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546714_0154

Inhaltsverzeichnis.

I. *Einleitung:* Auffallende Beobachtungen an der Basler ophthalmologischen Klinik von Vergiftungserscheinungen bei Anwendung von Atropin 7

Klinische Beobachtungsreihen.

A. I. Mit Atropin naturale I D 10
B. Mit Ph. Atropin II D 14

II. *Tierversuche*:
A. II. Mit Atropin naturale I D 14
B. Mit Pharmakopoe-Atropin II D 18

III. *Versuche mit den gebräuchlichsten Atropinsorten*:
A. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atropin III S . . . 20
B. Tierversuch mit Ph.-Atropin III S 20
A. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atrop. IV D . . . 21
B. Tierversuch mit Ph.-Atropin IV D 21
A. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atrop. V * 22
B. Tierversuch mit Ph.-Atrop. V * 22
A. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atropin VI D . . . 22
B. Tierversuch mit Ph.-Atropin VI D 22
A. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atropin VII E . . . 23
B. Tierversuche mit Ph.-Atropin VII E 24
Tierversuch mit reinem Hyoscyaminsulfat 25

IV. *Erklärung dieser differenten Wirkungen durch die physikalisch-chemischen Untersuchungen der verwendeten Atropinsorten* 25
Die Angaben über die Reinheit von Atropinsulfat in der Literatur (optische Aktivität und Schmelzpunkt) . . . . . 26 ff
Die verschiedenen Forderungen der Pharmakopoeen einzelner Länder 27
Rückblick auf die Gewinnungs- und Darstellungsweise von Atropinsulfat zu verschiedenen Zeiten 27
Vorkommen von Atropin. Konstitution . . . . . 28 ff
Eigentliche Darstellung des Ph.-Atropins 29
Die Katalysatorenwirkung . . . . . 30 ff
Chemische Tabelle (A) von 7 Atropinsulfaten und reinem Hyoscyaminsulfat und ihre Erklärung . . . . . 32 ff
Tabelle B, Drehungswinkel und Konzentration; Erklärung . 37 ff

V. *Epikrise* 38
Berechnungen der zulässigen Hyoscyaminmengen bei Erwachsenen und bei Kindern in subkutanen Injektionen . . . 40 ff
Literatur-Verzeichnis 43

I. Einleitung.

Auffallende Beobachtungen an der Basler ophthalmologischen Klinik von Vergiftungserscheinungen bei Anwendung von Atropin.

Während an unserer Basler Klinik in den letzten 20 Jahren Erscheinungen von Atropin-Vergiftungen zur grössten Seltenheit gehörten und nur bei Anwendung grosser Dosen mit nicht sehr schweren Symptomen auftraten, machten wir in der letzten Zeit die auffallende Wahrnehmung, dass schon bei ganz kleinen Dosen bei Kindern höchst intensive Vergiftungserscheinungen sich bemerkbar machten.

Der erste Fall war ein Knabe Z. E. mit Cataracta congenita, bei dem zur Erweiterung der Pupille als Vorbereitung für die Operation ein Tropfen einer ½ prozentigen Atropinlösung in den Konjunktivalsack gegeben wurde.

Im Durchschnitt von 10—15 Minuten nach dem Einträufeln dieses einen Tropfens traten bei diesem Kinde folgende *Symptome* auf:

Am auffälligsten war eine rapide, fast momentan eintretende Pulsbeschleunigung, indem die Frequenz des Pulsschlages von ihrer Durchschnittsnorm (75—85) auf 120—130, ja sogar bis zur verdoppelten Geschwindigkeit von 150—160 Schlägen pro Minute innerhalb der kürzesten Zeit hinaufschnellte. Die Art des Pulses war eine etwas schnellende und zudem fast volle.

Die Atmung des Kindes war ebenfalls, wenn auch nicht in so auffallender Weise, verändert, indem sie nicht mehr in den-

selben ruhigen, regelmässigen Zügen die Brust hob und senkte, wie es vor der Darreichung des Atropins der Fall gewesen war; sie hatte oft etwas Zögerndes, fast Schlürfendes an sich.

Die Temperatur war gleichzeitig an diesen wahrnehmbaren Veränderungen beteiligt; wenn auch nicht bedeutend, war sie um einige Teilstriche eines Grades kurz nach der Verabreichung der Tropfen von 36,9 auf 37,3° C. gestiegen und hielt sich, übereinstimmend mit den Puls- und Atmungsalterationen, auf der einmal erreichten Höhe, um dann lytisch wieder abzufallen.

Besonders auffallend war eine lebhafte Rötung des Gesichtes, und zwar fast ausschliesslich der Wangen und der Unterkinngegend, sowie der Stirne; die Haut dieser Stellen erschien prall gespannt, war glänzend und fühlte sich warm an. Bei diesem ersten Falle ist uns offenbar die später von uns regelmässig beobachtete Veränderung der Psyche entgangen.

Diese Erscheinungen waren für uns so neu, dass wir anfänglich eine besondere Empfindlichkeit (Idiosynkrasie) gerade dieses Kindes für Atropin annahmen, die Eltern des Knaben kommen liessen und sie veranlassten, denselben für einige Monate nach Hause zu nehmen, bis er die für die Vorbereitung zur Operation nötige Therapie ertrage.

Kurze Zeit darauf beobachteten wir einen weiteren Fall bei einem Knaben B. L., 6 Jahre alt, Cataracta secundaria, mit den gleichen Symptomen.

In zwei so rasch aufeinander folgenden Fällen eine Häufung von individueller Empfindlichkeit gegen Atropin anzunehmen, widerstrebte uns und veranlasste uns deshalb, dem dargereichten Präparate selbst grössere Beachtung zu schenken.

Dabei kam uns noch in Erinnerung, dass an zwei auswärtigen Augenkliniken nach Darreichung von Atropin Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden. Die *eine* Klinik führte deshalb als *Mydriatikum* Eumydrin ein, die andere gab als Antidot Kaffee nach den Atropineinträufelungen.

Bei der nun erfolgten genauesten Durchsicht unseres Atropinvorrates zeigte sich, dass unter den die Substanz enthaltenden Flacons, die auf den ersten Blick äusserlich sehr ähnliche Etiketten trugen, sich solche fanden, in deren *Bezeichnung* ein wesentlicher Unterschied vorhanden war.

Das eine Standglas war bezeichnet mit:

Atropinum sulfuric. alb. crystal. naturale, während ein anderes Glas die Aufschrift trug:

Atropinum sulfuric. alb. puriss. crystal. Ph., also letzteres offenbar nach Pharmakopoe-Vorschrift dargestellt.

Eine rasche, von uns selbst nach den Angaben der neuen Schweizerischen Pharmakopoe (1) angestellte *Voruntersuchung* ergab folgende, sehr prägnante Differenzen:

Sämtliche Reaktionen genügten den Anforderungen der

Pharmakopoe, mit Ausnahme der Ammoniakprobe und Goldchlorid-Reaktion.

Bezüglich der *Ammoniak-Reaktion* verlangt die Pharmakopoe H. IV:

„Die Lösung des Atropinsulfates (1 = 60) soll durch Natronlauge, *nicht aber durch Ammoniak getrübt* werden (Belladonin und *andere fremde Basen*)." (*)

a) Atrop. sulfur. alb. cryst. *naturale* ergab eine gallertartige Trübung, die sich erst allmählich wieder aufhellte bei Zusatz von etwas mehr Ammoniak.

b) das *Pharmakopoe*-Atropin ergab minimale Opaleszenz.

Hinsichtlich der *Goldchloridprobe* fordert die Pharmakopoe H. IV.:

„Versetzt man eine heisse, mit Salzsäure angesäuerte Lösung (1 = 50) mit *Goldchlorid*, so sollen sich *nach dem Erkalten keine* oder doch *nur vereinzelte Kristalle* abscheiden. (Hyoscamin)." (*)

a) Atrop. sulf. alb. cryst. naturale antwortete nach unserer Untersuchung kurz nach dem Erkalten sofort mit Bildung eines goldgelben Niederschlages, der sich nach 24 Stunden in schöne Kristalle auswuchs.

b) *Pharmakopoe*-Atropin (Ph.-Atropin) reagierte auf Goldchlorid mit *minimaler Abscheidung von bräunlich-gelblichen harzig-öligen Tropfen*, die sich erst nach 48 Stunden etwas kompakter zusammenlagerten.

Zudem wurde *unsere Analyse gestützt* durch den Befund, den uns Herr Prof. Dr. *Kreis*, Kantonschemiker von Basel-Stadt, auf eingesandte Proben beider Atropinsorten zukommen liess, und welcher lautete:

„Das mit Atr. sulf. *Ph.* bezeichnete Präparat entspricht den Anforderungen der Pharm. H. IV.

Das mit Atr. sulf. cryst. alb. *naturale* bezeichnete Präparat besteht *zum grössten Teil* aus *Hyoscyaminsulfat.* (*)

Er schliesst sein Attest mit den Worten, „dass nach den in der Literatur vorhandenen Angaben das sogenannte naturelle Atropin stets hyoscyaminhaltig ist".

Auch der *Merck*sche Index (2) bezeichnet das unter obigem Titel angeführte Präparat (Atrop. sulf. alb. cryst. *naturale*) als ein (natürliches Atropinsulfat) *Gemenge* (*) von *Hyoscyamin* und Atropinsulfat.

Man vergleiche diese Angaben mit dem Befunde des Kantonschemikers und mit unserem späteren im chemisch-physikalischen Teil der Arbeit gebrachten Tatsachenbefund, welche beide ergaben, dass dieses Präparat naturale nicht nur ein Gemenge ist, sondern *zum grössten Teil* aus *Hyoscyaminsulfat* besteht.

Die gemachten klinischen Beobachtungen und diese Analysenergebnisse veranlassten uns nun, eine Untersuchung über die ge-

*) Jeweilen von uns hervorgehoben.

bräuchlichsten Atropinsorten anzustellen, d. h. ob eventuelle Verunreinigungen oder Nebenprodukte für die klinisch beobachteten Erscheinungen verantwortlich zu machen seien.

Unsere Vermutungen in dieser Hinsicht drängten sich uns eben förmlich auf; denn solche Vergiftungserscheinungen bei sozusagen kleinsten Atropinmengen waren für uns neu und harrten notgedrungen einer Erklärung.

Daher beschlossen wir, klinische Beobachtungsreihen aufzustellen.

Klinische Beobachtungsreihen:

Von 1. Atrop. sulf. alb. cryst. naturale (ID)[1])
„ 2. „ „ „ „ Ph. (IID)[1])

In erster Linie kamen diese beiden Atropinsorten in nähere Betrachtung, da ja gerade bei ihrer Verwendung, namentlich beim ersteren Präparate, sich aussergewöhnliche Erscheinungen gezeigt hatten.

Der Kürze halber bezeichnen wir die beiden Sorten mit:

1. Atrop. naturale
2. Ph. Atropin (Ph. = Pharmakopoe).

Sämtliche Beobachtungen am klinischen Krankenbett wurden fortlaufend durchgeführt und dabei die gleichen Bedingungen eingehalten:

a) Einmal als Grundbedingung *gleicher Prozentgehalt* (½ pCt.)[2]) sämtlicher angewandten wässerigen Atropinlösungen;

b) sodann *gleiche Tropfenzahl* bei den verschiedensten zur Behandlung gelangenden Fällen;

c) die *Zwischenzeiträume* der Darreichung waren die *nämlichen*;

d) auch auf die *Zeitdauer* wurde geachtet, welche verfloss, bis die allfällig zu erwartenden *Nebenerscheinungen* sich eben *bemerkbar* machten;

e) und weiter darauf gesehen, wann dieselben ihre volle Höhe erreicht hatten, also am ausgesprochendsten waren;

f) auch ihr Abklingen und Verschwinden wurde nicht ausser Acht gelassen;

g) Nahrung und Getränk waren die gewöhnten; höchstens dass in der Verteilung von erlaubter Bewegung oder angeordneter Bettruhe Verschiedenheiten vorlagen, die aber keinen bestimmenden Einfluss haben konnten.

A. Klinische Beobachtungsreihe mit Atropin naturale (I D).

Die erste Reihe lief vom 5. bis inklusive 10. VI. 1908. Eine frisch hergestellte ½ prozentige Atrop. naturale- Lösung mit Zusatz von 4 pCt. Borsäure wurde auf alle Abteilungen (Kinder,

[1]) I D, II D, siehe Tabelle A und ihre Erklärung (im Dez.-Heft).
[2]) Bei allen klinischen Beobachtungen und bei den Tierversuchen wurden nur ½prozent. Atropinlösungen verwendet.

Frauen, Männer und Absonderungshaus) abgegeben. Die *Sterilisation* wurde zuerst durch Kochen einer 4 prozentigen Borsäurelösung durchgeführt und erst im letzten Moment des Atrop. naturale zugesetzt und dann sofort vom Feuer genommen.

Die ungewollten Nebenwirkungen bei Kindern traten bei diesem Präparate meistens schon beim 3. bis 4. Tropfen auf, sei es, dass 3 mal 1 gtt. einerseits oder 2 mal 1 Tropfen beiderseits in den Bindehautsack geträufelt wurden. Fast sicher waren die toxischen Erscheinungen bei 2 mal 2 Tropfen beidseits = 6—8 gtt.

3 mal 1 gtt. wurde verabreicht morgens, mittags und abends.

2 mal 2 gtt. nur morgens und abends.

Während bei den Erwachsenen der klinischen Patienten nie etwas Verdächtiges bemerkt wurde, stellten sich bei vielen kleinen Patienten unserer Kinderabteilung wiederum ähnliche Erscheinungen ein, wie wir sie kurz zuvor schon 2 mal bei den oben genannten Fällen Z. E. und B. L. beobachtet hatten.

Wiederum war das Prägnanteste die Pulsbeschleunigung perturbierter Art. Sie stellte sich wie früher ganz plötzlich ein, namentlich bei der Medikamentation 3 mal 1 gtt. beidseits (= 6 gtt.), also meistens erst gegen Abend, nachdem doch merkwürdigerweise von der ersten Darreichung am Morgen bis zum Mittag und von hier bis zum Abend eine Zwischenzeit von beinahe 4 bzw. 8 Stunden verflossen war.

Die Steigerung der *Pulsfrequenz* betrug auch hier bei 2 Fällen das Doppelte (S. L. 165 Schläge und K. H. 150 Schläge pro Minute); bei anderen war sie etwas weniger gestiegen.

Die Atmung war anfänglich die gewohnte; wie aber der Puls hinaufschnellte, ging auch sie etwas rascher und, was namentlich auffiel, unregelmässig, so dass man ab und zu fast den Eindruck eines leicht intermittierenden Atemtypus bekam; namentlich machte sich auf der Höhe der Erscheinung bei der Auskultation mehrmals ein sich absatzweise folgendes längeres Inspirium bemerkbar, dem meist sofort ein kurzstossendes, fast heftig abbrechendes Exspirium mit länger als gewöhnlich andauerndem *Aussetzen* der Atmung folgte. Dann setzte das nächste Inspirium zögernd und leise ein.

In fast allen Fällen war die Temperatur kurz nach der Verabreichung etwas *gestiegen*, um Teilstriche eines Grades oder sogar um einen ganzen Grad namentlich bei der Messung am Abend.

		Temperatur
S. L., Mädchen,	2½ J.	36,8 — 38° C.
K. A., Knabe	2 J.	36,6 — 37,7° C.
R. W., „	7 J.	36,5 — 37,8° C.
B. L., „	6 J.	36,6 — 37,4° C.
G. E., Mädchen	14 J.	36,8 — 37,3° C.

Diese Anstiege konnten unmöglich in der üblichen Tagesdifferenz von Morgen- und Abendtemperatur gesucht werden; denn dafür war sie durchwegs bei allen Kindern für eine gewöhnliche Abendtemperatur zu hoch, musste also anders bewertet

werden; dazu kam noch der wichtige Umstand, dass sie nicht etwa allmählich, in einiger Zeit, anstieg, sondern kurz nach der plötzlich auftretenden Pulsbeschleunigung, dieser gewissermassen auf dem Fusse nacheilend. Fast *synchron* mit der Pulsbeschleunigung erreichte auch die Temperatur rasch ihre höchste Höhe, so dass einige Male ziemlich rasch zum Thermometer gegriffen werden musste, um — nach einmaliger Kenntnis dieser Tatsache — ihre Kulmination rechtzeitig zu vermerken; denn diese letztere einmal erreicht, sank die Wärme bald wieder um einige Teilstriche eines Grades, um dann aber von hier aus erst allmählich abzuklingen, so dass in 2 oder 3 Fällen die folgende Morgentemperatur sogar etwas hoch erscheinen musste; so lange hielt offenbar die Nebenwirkung an.

Temperaturdifferenzen am letzten Versuchstage:	Gemessen am			
	10. VI. 1908 abends		11. VI. 1908 morgens	
	Temp.	Puls	Temp.	Puls
S. L.	38 ° C.	156	37,7° C.	112
K. A.	37,7° C.	120	37,2° C.	104
R. W.	37,8° C.	160	37,5° C.	98
B. L.	37,4° C.	130	37,2° C.	116
G. E.	37,3° C.	86	37,1° C.	81

In wieder anderen Fällen sank die Temperatur etwas rascher, stieg aber wiederum an, wenn noch einmal 1—2 gtt., was zweimal bei zwei verschiedenen Kindern vorkam, verabreicht wurden.

Wie erwartet, reagierten annähernd —individuelle Verschiedenheiten zugegeben — die Kinder mit geringstem und geringerem Körpergewicht und niedrigerem Alter entsprechend stärker.

Hier anschliessend möchten wir bemerken, dass die geschilderten Erscheinungen nicht bei allen Kindern in so markanter Weise hervortraten, so dass mit Recht von einer wirklichen Vergiftungserscheinung gesprochen werden könnte.

Bei allen aber war doch eine wesentliche Veränderung eingetreten, auch bei jenen, welche nicht direkt reagierten. Darauf aufmerksam gemacht, bestätigte uns die Abteilungsschwester fast jedesmal unsere Beobachtung.

Fast das ganze Gesicht, namentlich die Wangen und das Kinn, ebenso die Ohren waren bei ziemlich allen Kindern bläulichrot, stellenweise fast ins bräunliche spielend, verfärbt, wie überhaucht, die Haut dieser Stellen prall, glänzend, heiss anzufühlen, nach ¼—½ Stunde etwas rauh und trocken. Nur die Nasenspitze und die nächst um das *Lippenrot* gelegenen Gesichtsteile, sowie stellenweise dieses selbst waren *grauweiss*, oft sogar gelblich weiss verfärbt und fühlten sich im Gegensatz zum übrigen heissen Gesicht kühl an.

Eine weitere Eigentümlichkeit wurden wir gewahr, als wir die Kinder *während des Schlafes* beobachteten und bei drei Fällen entdeckten, dass im geöffneten Munde bei herabhängendem Unterkiefer am Uebergang des Zahnemails auf die Gingiva sich ein *bräunlicher Anflug* vorfand, der stellenweise fast russig schwärz-

lich aussah und beim Berühren die Eigenart hatte, leicht zu verwischen.

Alle befallenen Kinder, auch die nicht direkt mit Pulsbeschleunigung und Temperaturerhöhung antwortenden, ja, diese sogar noch mehr, zeigten gegen den Abend hin eine auffallende *Somnolenz*. Wo von einer bemerkbaren Reaktion gesprochen werden konnte — hinsichtlich des Pulses, der Temperatur und der Atmung — ging diesem Zustande ein ganz geringfügiges kurzes Erregungsstadium voraus.

Diese Erregung war jedoch nicht vom intermittierenden, fast möchten wir sagen vom periodischen Charakter der Atropinvergiftung stärkeren Grades wie man dieselbe bei *Kobert* (3) und *Kionka* (4) beschrieben findet, und wie wir sie später auch bei unsern angestellten vergleichenden Tierexperimenten mit reinem Atropin übereinstimmend beobachten konnten.

Das *Vergiftungsbild* dieser *geringsten* Atropinmengen von Atrop. naturale zeigte *nicht* ein *periodisches* An- und Abklingen der Erscheinungen, sondern hatte etwas Sprunghaftes, Bizarres an sich.

Die *Hände* der Kinder rückten hierin und dorthin, zupften ab und zu wie krampfhaft an den Deckbetten herum und zuckten leicht schleudernd in die leere Luft, um sich zu ballen, als wollten sie etwas haschen. Das Haupt bohrte sich, in einigen Fällen leicht nach rückwärts übersinkend in die Kissen. Fast charakteristisch war in diesen Momenten ein leises, kaum vernehmbares *Knirschen mit den Zähnen*.

Dieses erste, allerdings nur leicht angedeutete *Stadium der Erregung* leitete bald mit fast schlürfender, absatzweiser Atmung zum

zweiten Stadium der Somnolenz über. Gerade in diesem umschlagenden Moment war der Puls besonders schnell.

Das psychische Verhalten der Kinder während dieser Zeit war abnorm. Wurden Fragen an das Kind gestellt, so wurden sie langsam, zögernd und auffallend oft in unrichtiger Weise beantwortet.

So mussten wir annehmen, dass sich die Kinder in einem immerhin leichten Grad von Dämmerzustande befanden, in dem das Unterbewusstsein leicht gesteigert, das bewusste Sein der Psyche aber gelitten habe; die Kinder verharrten denn auch öfters längere Zeit in diesem ungewissen Zustand zwischen Wachen und Träumen, und ab und zu hatte es den direkten Anschein, als ob sie wirklich aus einem unliebsamen Traume auffahren würden: denn das vorher ruhig daliegende Kind zuckte plötzlich zusammen, schlug wieder die Augen auf und blickte, wie aus einem Traum erwachend, ängstlich um sich.

Sobald der Schlaf anfing, die Oberhand über diese eben genannten Erscheinungen zu gewinnen, wurde nun die Atmung stark schnarchend, was bei dem sehr herabgesunkenen Unterkiefer und dem vollgeöffneten Munde um so auffallender war.

Merkwürdig war das Verhalten der betreffenden Kinder bei der Morgenvisite. Fast alle diejenigen, welche am Abend zuvor sichtlich unter diesen Vergiftungserscheinungen gelitten hatten, waren jetzt übel gelaunt, einige leicht reizbar.

Am 10. VI. abends wurde dieses Präparat Atrop. naturale nach 6 tägiger Beobachtungsdauer entfernt und auf allen Abteilungen durch das zweite Präparat Atrop. sulf. cryst. Ph. (II D) ersetzt.

B. Klinische Beobachtungsreihe mit Ph.-Atropin (II D).

Diese zweite Reihe lief vom 11. VI. früh bis inkl. 16. VI. abends. Bei den Kindern, welche beim ersten Präparat naturale mit Vergiftungserscheinungen reagierten, zeigte sich eine geringe Nachwirkung, die aber rasch vorüberging.

Ein Knabe R. W., 7 Jahre, zeigte am zweitletzten und letzten Tage dieser Anwendung von Ph.-Atropin bei schon relativ kleiner Tropfenzahl 2 mal 1 gtt. beidseits (= 4 gtt.), und ebenso B. L., 6 Jahre alter Knabe, am letzten Tage (16. VI.) bei etwas grösserer Dosis 3 mal 1 gtt. beidseits (= 6 gtt. täglich) *leichtere Erscheinungen*, wie Neigung zu Somnolenz und gerötetes Gesicht, jedoch keine bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz.

II. Tier-Versuche.

A. Mit Atropinum naturale (I D).

Schon aus den klinischen Beobachtungsreihen der beiden Präparate Atrop. naturale (I D) und Ph.-Atrop. (II D) erhellte, dass das erstere Präparat naturale — als zum grössten Teile aus *Hyoscyamin* bestehend[1]) — für den jugendlichen, oder, noch schärfer präzisiert, kindlichen Organismus das giftigere sei. Deshalb suchten wir die Erscheinungen durch das Tier-Experiment sicherzustellen.

Es lag uns daran, nun nach all den geschilderten klinischen Erfahrungen ein typisches Vergiftungsbild beim Tier zu erzielen, um hernach nach diesem gewonnenen Typus sicherer sagen zu können, was auf Kosten des Atrop. naturale resp. Hyoscamin und was auf Kosten des Ph.-Atrop. — in Hinsicht der toxischen Erscheinungen zu setzen sei.

Gerade aus diesem Grunde wählten wir als Versuchstiere ganz junge Katzen, ca. 1 Monat alt und durchschnittlich $^1/_4$ gk schwer. Man werfe uns deshalb nicht vor, dass das Körpergewicht — pro Kilogramm berechnet — in keinem Verhältnis zur Toxizität des Präparates gestanden hätte, d. h., dass die Tiere zu klein gewesen seien; denn einmal wurde ein minimales Körpergewicht zur raschen Herbeiführung des Vergiftungsbildes direkt gewünscht; sodann wäre es ein leichtes, aus der gebrauchten *Tropfenzahl* und dem bekannten

[1]) Siehe unsere Voruntersuchung (Seite 9).

Körpergewicht des Experimentiertieres auf Kilogramm-Warmblüter und *toxische Gewichtszahl* des Atrop. naturale umzurechnen.

In dritter Linie durften wir gerade hier keine älteren Tiere anwenden, wo es auf so feine Differenzen in Hinsicht schon der angewandten Tropfenzahl — wie es uns ja die klinischen Beobachtungen deutlich zu beweisen schienen — ankam.

Denn es ist schon eine beobachtete Tatsache (*Metzners* Tierversuche mit Katzen über chronische Atrop.-Vergiftung und ihre Wirkung auf die Speicheldrüsen (5), dass *ältere* Katzen ungemein viel Atropin vertragen, ehe spontane Vergiftungserscheinungen auftreten.

In letzterer Hinsicht haben wir denn auch selbst die Bemerkung gemacht, dass es schon bei relativ noch jungen Katzen von ca. 3 Monaten und ca. ½ kg Körpergewicht ziemlich schwer hält, durch Verabreichung von Atropin resp. Hyoscyamin in Tropfen ein reines Vergiftungsbild herbeizuführen.

Um nun allfällige Kontrolle über unsere Versuche zu erleichtern, geben wir hier die Versuchsanordnung in Hinsicht der genauen Zeit, der verwendeten Tropfenzahl und den damit erzielten Erscheinungen ausführlich an, um hernach das typische Vergiftungsbild aus diesen chronologischen und numerischen Faktoren einheitlich zusammenzufassen.

I. Versuch vom 27. VII. 1908.

1. Versuchskatze: Alter 1 Monat. Gewicht 240 g.

Anfangs Atmung ca. 15 pro Min. Temperatur 37,8° C[1]). Puls 85—90 Schläge pro Min.

Versuchsanordnung: Alle Viertelstunden wird in jeden Bindehautsack je ein Tropfen gegeben[2]).

3 Uhr 15 Min. *Dosis I*: Der 1. und 2. Tropfen werden dargereicht.

3 Uhr 16. Min. Leichte, kaum bemerkbare Unruhe des Tieres.

3 Uhr 17 Min. Fast maximalweite Pupille; leichte Lichtscheu.

3 Uhr 18 Min. Das Tier fängt an zu niessen, schüttelt ab und zu wie erstaunt den Kopf. Gleichzeitig beginnt ein ziemlich profuser Speichelfluss, der immer stärker wird, so dass das Maul stark geifert.

3 Uhr 19 Min. Die Katze macht zum ersten Mal Anstrengungen wie zum Schlucken, der Kehlkopf wird leicht rhythmisch gehoben; die Unruhe wird nun deutlicher, das Tier beginnt an den Flanken zu zittern, die Fellhaare werden stellenweise leicht gesträubt.

3 Uhr 20 Min. Mit zunehmender Unruhe fängt das Tier an, vorwärts und rückwärts zu kriechen; bringt man es irgendwo hin, so ändert es sogleich seinen Platz, und bei Versuchen, es vorsichtig fest zu halten, leistet es leichten Widerstand. Die Pulsfrequenz beginnt von 110 auf 115 Schläge pro Minute zu steigen.

3 Uhr 22 Min. Die Bewegungen werden — wenn auch kaum merklich — leicht schleppend; das Tier kriecht wie hülfesuchend umher; das Zittern befällt den ganzen Körper, die Unruhe ist nun stark ausgeprägt.

Die Atmung[3]) ist von 18—20 auf 30 Atemzüge pro Minute hinaufgegangen.

---

[1]) Die Temperaturen wurden jeweilen im Rectum gemessen.

[2]) Die Tiere wurden frei gelassen, um sie in ihren Bewegungen genau beobachten zu können.

[3]) Die Schnelligkeit der Atemzüge wird durch ein vorgehaltenes Flaumfederchen kontrolliert.

3 Uhr 20 Min. In fast typischen Intervallen von ca. 20 Sek. treten von jetzt an Schlingbeschwerden auf, die an Intensität immer noch zunehmen. Leichtes Miauen.

3 Uhr 25 Min. Der Puls ist nun stark b e s c h l e u n i g t, etwas celer, aber noch regulär, und es beginnt eine leichte Temperatursteigerung von 37,8 auf 37,9—38° C.

3 Uhr 26 Min. Das Tier schreit fortwährend, heftig den Kopf schüttelnd.

3 Uhr 30 Min. *Dosis II*: Der 3. und 4. Tropfen (beidseits je 1 gtt.) werden verabreicht.

3 Uhr 31 Min. Eine halbe bis ca. eine Minute nach der Darreichung steigert sich die Unruhe merklich.

3 Uhr 33 Min. Die Schlingkrämpfe — zu solchen sind die Schlingbeschwerden angestiegen — wiederholen sich rascher, alle 10 Sekunden wiederkehrend in plötzlichen, heftig einsetzenden Intervallen.

3 Uhr 35 Min. Der Puls ist nun ausserordentlich rasch[1]) geworden (165—175 Schläge pro Minute). Seine Spannung hat nachgelassen, der Rhythmus ist kaum mehr zu erkennen, die einzelnen Schläge schlingern ineinander hinein.

3 Uhr 36 Min. Immer noch nimmt die Unruhe zu, wird zwangsartig, und das Tier schreit nun sehr viel; dabei klingt der Schrei fremd, ist nicht mehr als der einer Katze zu erkennen, hat einen rauhen, trockenen Stimmtimbre.

3 Uhr 38 Min. Die Atmung ist noch rascher geworden und beträgt 35—40 Atemzüge pro Minute.

3 Uhr 40 Min. Das Tier tritt nun in das *2. Stadium* ein, wird langsam stiller; es reagiert eben noch auf stärkeres Anblasen durch leichtes Zucken der gereizten Stellen, bleibt aber auch bei noch stärkerem Anblasen, ohne auszuweichen, zusammengekauert sitzen.

3 Uhr 43 Min. Der oben noch vorhandene Hautreflex auf Anblasen ist bedeutend abgeschwächt; das Tier zieht die Füsse stark an sich in fast unnatürlicher Stellung, indem es den Kopf leicht auf die Seite legt, so dass es, umzusinken drohend, plötzlich wie aus einem tiefen Schlafe auffährt und sich wieder zurechtsetzt.

Trotz des leichten Sopors ist die Atmung immer noch beschleunigt, ebenso der Puls.

3 Uhr 45 Min. *Dosis III:* 5. und 6. Tropfen (beidseits je 1 gtt.).

3 Uhr 47 Min. Eigentümlicherweise scheint sich jetzt für einen kurzen Augenblick das bis dahin beobachtete wie in einer zweiten, allerdings kurzen Periode zu erneuern.

Wieder tritt plötzliche Unruhe ein, Schlingbeschwerden machen sich bemerkbar, die Atmung geht unregelmässig, etwas beschleunigt, der Puls schlägt zuerst voller, ist stark gefüllt und klingt bald in schwer zählbares Pochen aus.

Um 3 Uhr 50 Min. lassen die Schlingkrämpfe und das eigentümliche Schreien — wie wir es oben schilderten — fast plötzlich nach, das Tier beginnt den Kopf nach einigen unruhigen und unzweckmässigen Bewegungen wieder wie zum Schlafe auf die Seite zu neigen. Wird jetzt ein steifer Karton schief in der Richtung des zu fallen drohenden Kopfes bis an denselben herangebracht, so sinkt er kraftlos auf die hingehaltene Unterlage und bleibt dort liegen.

Jetzt angerufen, fährt das Tier erschreckt auf und stösst, ohne die Augen zu öffnen, einen schwachen Schrei aus, sinkt dann wieder in sich zusammen, um noch einige Male bei erneutem Anrufen aufzuzucken. Die jetzt beobachtete Atmung ist ziemlich rasch geworden ca. 4×15 = ca. 60 Atemzüge pro Minute. Dabei sind die einzelnen Atemzüge ziemlich flach sakka-

[1]) Bei erschwertem Zählen wird das Mittel genommen von mehreren Zählungen.

diert, oberflächlich, ab und zu unregelmässig, selten unterbrochen von einem tieferen Atemholen.

3 Uhr 53 Min. Um diese Zeit zeigt das Tier eine entschiedene Schlafsucht, aus welcher es nur schwer emporzuschütteln ist. Bemerkenswert sind jetzt die Schluckbewegungen hinsichtlich ihrer Art und Weise geworden, indem der Kehlkopf kaum mehr höher gebracht wird, ja, ab und zu auf halbem Wege beim Hinaufsteigen stehen bleibt, um dann — für den fühlenden Finger — in fast schnellender Bewegung wieder auf seinen gewöhnlichen Stand zurückzusinken.

3 Uhr 55 Min. Das Oeffnen des Mundes geschieht nur mit grosser Mühe, die Zunge erweist sich bei näherem Hinsehen am Gaumen angeklebt. Angefasst, fängt das Tier in beinahe automatischer Weise an umherzukriechen; dabei fallen die einzelnen Bewegungen sehr schwerfällig aus, und das Tier zittert wie in einem grossschlägigen Tremor am ganzen Leibe.

4 Uhr. *Dosis IV:* 7. und 8. Tropfen (beidseits je 1 gtt.).

Der Sopor verstärkt sich zusehends. Um so auffallender wird kurz darauf ein *spontanes* Aufrichten des Körpers des Tieres. Die Gehversuche fallen dabei sehr ungeschickt, fast unzweckmässig aus. Statt wie gewöhnlich vorwärts, schreitet das Tier auf zwei Schritte, die es eben nach vorwärts getan, ganz unerwartet plötzlich wieder zurück, in überstürzter, hastender Weise, als wäre es eben vorhin mit einem unangenehmen Hindernis zusammengestossen, vor dem es die Flucht ergreifen wolle. Die zurückgelegte Wegstrecke nach rückwärts übertrifft dabei die anfänglich nach vorwärts eingeschlagene um ein bedeutendes. Der Weg nach rückwärts wird nun nicht weiter fortgesetzt, sondern nach plötzlichem Anhalten schreitet das Tier wieder 1—2 Schritte vorwärts, um sofort wiederum seinen „Rückzug" im wahren Sinne des Wortes in überstürzter Weise anzutreten; nur mit der speziellen Beobachtung, dass das Tier eigentlich nach rückwärts einen grösseren Weg abschreitet.

4 Uhr 2 Min. Dieser „Pendelgang" dauert wohl fast 2 Minuten derart, dass das Tier während 15—20 Sek. in der beschriebenen Bewegung sich befindet, um zwischen hinein während 5—10 Sekunden, den Kopf zwischen die flach aufgelegten Vorderpfoten fallen lassend, in leichten Sopor zurückzusinken.

Um 4 Uhr 4 Min. ist der Schlaf ein fast vollkommener geworden, aus welchem das Tier kaum aufzuwecken ist, so dass es nicht schwer hält, den leicht geöffneten Rachen desselben zu befühlen. Dieser ist heiss und trocken, fast pergamentartig; die Uvula steht beinahe starr still und reagiert auf Reize mit dem kleinen Finger nur kaum bemerkbar.

4 Uhr 5 Min. Um so auffallender erscheint jetzt die wiederum *spontane* Unruhe; beim wieder aufgenommenen Gang nach rückwärts, der eher schon mehr ein mühsames Rückwärtsschieben genannt werden kann, fällt das Tier öfters ganz hülflos seitlich um.

4 Uhr 10 Min. Mit einem Mal zeigt das Tier nach der oben erwähnten ganz kurzen Ruhe die heftigste Unruhe, fällt mehr als es geht wie ein Betrunkener von einer Seite zur anderen umher und schlägt mit seinem Schwanz gegen den Boden. Unter zunehmendem Miauen, das in ein wildes Schreien umschlägt, schüttelt das Tier beständig den Kopf, scharrt mit Vorder- und Hinterpfoten wie närrisch geworden den Boden, kollert über und über zur Seite, schiesst nun wie ein Pfeil rückwärts, sich dabei überschlagend. An hingehaltenen Gegenständen knuspert und beisst es knurrend herum, als befinde es sich in grösster Wut. Nach diesen *delirösen Zuständen* dreht sich das Tier bald darauf, sich mehrmals überschlagend und hin- und herkollernd, auf dem Rücken, als empfinde es die grösste Wollust; dann tritt wieder etwas Ruhe ein.

4 Uhr 15 Min. *Dosis V:* 9. und 10. Tropfen (beidseits je 1 gtt.). Nach Verlauf von ca. 2 Minuten gebärdet sich das Tier beinahe wie toll.

Von 4 Uhr 20 Min. an führt es so spontane und *scheinbar zweckmässige Bewegungen* aus, dass es oft aussieht, als greife es direkt nach von ihm wahrgenommenen Dingen, die es auf der Tischplatte vor ihm zu packen suche (Halluzinations-Stadium).

4 Uhr 25 Min. Die ausgeführten Sprünge der Katze werden oft so possierlich, als spiele sie mit einem zweiten Gefährten. Die Halluzinationen sind offenbar so sicher und lebhaft, dass sich das Tier in seinem Tun durch absichtliches Eingreifen unsererseits gar nicht stören und abhalten lässt, sein Spiel mit seinem halluzinierten Partner immer lebhafter und toller zu treiben.

4 Uhr 30 Min. Die *Bewegungen* werden endlich so *blitzartig* und in ihrer Art überraschend, dass geradezu von einem Delirium gesprochen werden kann.

4 Uhr 45 Min. Tolle Sprünge und wollustiges Herumkollern wechseln in bunten Reihen mit zischendem Fauchen und wütendem Miauen ab, was fast 3 Minuten andauert, um dann langsam abzuklingen und einem tiefen Schlafe Platz zu machen, aus welchem das Tier erst nach Stunden wieder ganz erschöpft erwachte.

Die vorhergehenden Beobachtungen haben uns ein so genügendes Bild über die Vergiftungserscheinungen von Atrop. naturale (Hyoscyamin) gegeben, dass wir eine Fortsetzung des Versuches, der wohl zum Tode des Tieres geführt hätte, für überflüssig gehalten und daher denselben abgebrochen haben.

B. Tier-Versuche mit Pharmakopoe-Atropin (II D).

Das *gleiche* Versuchstier (250 g schwere Katze, 1 Monat alt) wurde zum *zweiten Versuche*, der dem ersten gewissermassen als *Kontrollversuch* gegenübergestellt werden sollte, nach 5 Tagen Pause wiederum benützt, nachdem es sich schon nach 24 Stunden nach dem ersten Versuche soweit erholt hatte, dass nichts Abnormes mehr an ihm bemerkt werden konnte.

Wie aus dieser Versuchsreihe ersichtlich sein wird, machte sich gar keine eigentliche Kumulation in der toxischen Wirkung geltend, und auch das Gegenteil, dass das Tier schon eine gewisse Gewöhnung an das Alkaloid Atropin eingegangen sei — nach dem ersten vorhergegangenen Versuche —, trat nicht zutage.

Versuchsanordnung: 250 g schwere Katze, 1 Monat alt. Anfangs-Temperatur 37,3° C. Atmung ca. 17. Puls pro Minute 83. ($^1/_4$ stündlich werden in jeden Bindehautsack je 1 gtt. gegeben.)

6 Uhr 15 Min. *Dosis I:* 1. und 2. Tropfen.

Nach kurzer Zeit stellte sich ziemlich profuser *Speichelfluss* ein.

6 Uhr 17 Min. Die Pupillen weiten sich, das Tier wird lichtscheu.

6 Uhr 20 Min. treten heftige Schluckbewegungen auf.

6 Uhr 25 Min. Das Tier übergibt sich mit starkem Würgen.

6 Uhr 28 Min. stellt sich ein kaum bemerkbares Flankenzittern ein, aber noch keine eigentliche Unruhe.

6 Uhr 30 Min. *Dosis II:* 3. und 4. Tropfen werden verabreicht.

6 Uhr 38 Min. erst stellt sich eine leichte Pulserhöhung auf 80 Schläge pro Minute ein.

6 Uhr 40 Min. steigt die Atmungsfrequenz auf 20 pro Minute.

Die Temperatur ist noch die gleiche geblieben von 37,7° C.

6 Uhr 45 Min. *Dosis III:* 5. und 6. Tropfen.

6 Uhr 48 Min. Nun erst tritt ein leichtes *Anzeichen* von *Erregung* ein, die sich erst etwas steigert, um hernach bald wieder abzuflauen, dann um 6 Uhr 53 Min. wieder erscheint in Form von hastigem Hin- und Hergehen.

Der Puls beträgt 95, die Atmung 24, die Temperatur 37,8° C.

7 Uhr bei *Dosis IV:* 7. und 8. Tropfen.

7 Uhr 3 Min. wird das Tier plötzlich wieder etwas ruhiger. Die Ruhepausen werden aber fast zeitlich genau in *regelmässigen Intervallen* von 3 zu 3 Minuten wieder von leichten Exzitationen unterbrochen.

7 Uhr 15 Min. *Dosis V:* 9. und 10. Tropfen.

Die Ruhepausen werden immer markanter, ebenso aber auch die Erregungen, die sich in heftiger werdendem *Bewegungsdrange* und beginnendem Miauen ausdrücken.

7 Uhr 20 Min. Ganz charakteristisch ist dabei die abrupte, kurz dauernde Art der Erregung, die nun in leichten Sopor übergeht.

7 Uhr 30 Min. *Dosis VI:* 11. und 12. Tropfen.

Erst jetzt beginnen eigentlich der Puls auf 110, die Atmung auf 28—30, die Temperatur auf 37,9 zu steigen. Die *intermittierenden Exzitationen* werden immer zahlreicher, *wiederholen* sich *alle 2 Minuten* und werden von so monotonem Aussehen (einfaches Umherrennen), dass geradezu von einem *periodischen Charakter* derselben gesprochen werden könnte.

Der Puls zählt 115, die Atmung 33, die Temperatur 37,9—38° C.

7 Uhr 45 Min. *Dosis VII:* 13. und 14. Tropfen.

Erst bei also fast doppelter Tropfenzahl wie bei Atrop. naturale tritt ein *leichtes* Delirium auf, das aber lange nicht so furibunder Natur ist, wie bei Atrop. naturale, sondern oft mehr einem starken, bis aufs äusserste gesteigerten Bewegungsdrang ähnlich sieht, und erst bei der folgenden Dosis:

ca. 8 Uhr, *Dosis VIII:* 15 und 16 Tropfen, zu einem anhaltenden *Delirium* wird.

Wie schon bei Dosis VII bemerkt, ist dasselbe aber gegenüber der Wildheit des Atrop. naturale-Deliriums ein harmloses zu nennen. Bemerkt muss aber noch werden, dass auch hier eine leichte maniakalische Färbung des Deliriums mit schwach-erotischen Zügen sich einstellte.

Wenn man das Bild beider Vergiftungserscheinungen kurz zusammenfasst, so zeigt das erste: einen inkonstant sprunghaften, *ansteigenden Charakter*; das zweite Bild lässt alle Vergiftungserscheinungen viel später und viel geringer auftreten, und der *Charakter:* entspricht einem ziemlich *regelmässig unterbrochenen Ansteigen der Erscheinungen.*

Chronologisch und quantitativ ergibt sich so nach unseren Versuchsreihen:

Während bei Atrop. naturale (Versuchstier 1, 1. Versuch) schon bei Dosis II bis III Alterationen in Atmung (35—40), Puls (140—150) und Temperatur (ca. 38° C.) eintraten, zeigte sich bei Ph. Atrop. eine Erhöhung von Puls, Atmung und Temperatur erst bei Dosis IV deutlich und zudem viel niedriger als bis jenem Präparat: nämlich Puls 115—120; Atmung 30—35; Temperatur 37,9° C.

Also war zur Erzeugung eines Deliriums bei Anwendung von *Ph. Atrop.*, das kaum an jenes durch Atrop. naturale hervorgerufene grenzte, beinahe die *doppelte Zeit* und nahezu die *doppelte Tropfenzahl* notwendig. (Siehe p. 395.)

Um zu vergleichen, ob *Gewöhnung* eingetreten sein könnte, stellten wir sofort einen *Parallelversuch* mit einer zweiten frischen Katze von etwas mehr wie ein Monat alt und 263 g schwer an, mit *Ph. Atrop.*, und wir erhielten das gleiche Vergiftungsbild wie beim zweiten Versuchstier bei der Versuchsreihe 2 mit Ph. Atrop., wiederum mit beinahe *gleichen Zeitdaten* und *gleicher Tropfenzahl.*

Ausserdem lief nach weiteren 5 Tagen Ruhepause mit der ersten Katze von 250 g ein:

3. Versuch (*Kontrollversuch*), diesmal wieder mit Atrop. naturale, und wie wir voraussahen, brauchten wir gegenüber dem Ph. Atropin wiederum kürzere Zeit (fast die Hälfte) und bedeutend weniger Tropfen (ungefähr die gleiche Zahl wie beim 1. Versuch

vom 27. Juli) zur Erzeugung des stark *deliriösen* Zustandes mit maniakalischer Färbung, wie wir sie früher bei Verwendung des Atrop. naturale kennen gelernt haben.

III. Versuche mit den gebräuchlichsten Atropin-Sorten.

Die mit Atrop. naturale (I D) und Ph. Atrop. (II D) gemachten klinischen Beobachtungen veranlassten uns nun, *weitere Beobachtungsreihen* am Krankenbett *mit den gebräuchlichsten* Atropin-Sorten durchzuführen.

Der Uebersicht halber stellen wir jeder *klinischen Beobachtungsreihe* (*A*) sofort den *Tierversuch* (*B*) nach.

A. Klinische Beobachtungsreihe. Mit Ph. Atropin (III S).

Während der Zeit vom 17. VI. bis inkl. 22. VI. lief auf allen Abteilungen die gleiche ½ prozentige wässerige Lösung dieses Präparates.

Wiederum zeigten auf der Kinderabteilung allein W. R., Knabe von 7 Jahren und B. L., 5 Jahre alter Knabe, *Alterationen*, wie wir sie bei Ph. Atropin (II D), allerdings etwas schwächer, bemerkt haben.

Der erste Knabe W. R. hatte eine Pulserhöhung von 85 auf 93 Schläge pro Minute, während gleichzeitig die Temperatur von 37,4 auf 37,6° C. anstieg. Die Atmung betrug 21, nach einer Anfangsatmung von 18.

Der zweite Knabe B. L. wies eine Pulsfrequenz von 83 auf 96 Schlägen pro Minute auf. Die Temperatur zeigte eine Erhöhung von 37,3 auf 37,7° C. Die Atmung war von 17 auf 24 Züge gestiegen.

Die Erscheinungen waren folgende:

Gerötetes Gesicht mit blassen Lippen, etwas Somnolenz und die oben vermerkten Puls- und Temperatur-Anstiege, namentlich der zweite Knabe B. L. schien die empfindlichere Natur zu besitzen.

Auf den übrigen Abteilungen (Erwachsene) wurden *keinerlei Störungen* bemerkt.

B. Tier-Versuche mit Ph. Atropin (III S).

Versuchsanordnung: 480 g schwere ca. 2 Monate alte Katze (bisher nie zu einem Versuch verwendet).

Anfangstemperatur 37,6. Puls ca. 84. Atmung 18.

(Es wurden $^1/_4$ stündlich in jedem Bindehautsack je 1 gtt. verabreicht.)

Entsprechend dem ungefähr doppelten Alter und doppelten Gewicht des Versuchstieres (gegenüber den erstverwendeten Katzen von ca. 1 Monat und 250 g) erwarteten wir auch eine Erhöhung der anzuwendenden Tropfenzahl und der Versuchszeit einhalten zu müssen, was auch wirklich der Fall war.

6 Uhr 15 Min. *Dosis I:* 1. und 2. Tropfen werden verabreicht.

Während kurz 2 Stunden (von 6 Uhr 15 Min. bis 8 Uhr) erzielten wir mit diesem Präparate ähnlich wie früher in der Reihenfolge:

6 Uhr 22 Min. *Speichelfluss*, der ziemlich lange anhält.

6 Uhr 25 Min. Leichtes Brechen, das bald in Würgen übergeht.

7 Uhr 15 Min. tritt allmähliche *Somnolenz* ein, die zum erstenmal um 7 Uhr 30 Min. von *leichter Aufgeregtheit* abgelöst wird. Dieselbe steigert sich in *etwas unregelmässigen* Perioden von *Ruhepausen und Erregung* um 7 Uhr 55 Min. bis zum eigentlichen Bewegungsdrang, der um 8 Uhr zum Delirium sich zu entwickeln droht.

Puls und Atmung sind beschleunigt, ebenso ist die Temperatur etwas gestiegen.

Temperatur 37,8. Puls 96. Atmung 27.

Das Delirium ist offenbar wiederum vermischt mit erotisch-maniakalischen Zügen, die beim 16. und 18. Tropfen (Dosis VIII) deutlich hervorstechen und *leicht* dem lasciv-erotischen Vergiftungsbild vom Atrop. naturale ähneln.

(Um letzteres zu steigern und zu verschärfen, werden um 8 Uhr 2 Min. *Dosis IX:* 18. und 20. Tropfen, verabreicht).

In der *ersten Hälfte* des Vergiftungsbildes gestalten sich die *Erscheinungen* mehr regelmässig-periodisch, bei den *höheren Tropfenzahlen* werden die Charakterzüge desselben unstätere (eher etwas maniakalisch). (Siehe Versuch mit Ph-Atropin II D und I D (naturale).

A. Klinische Beobachtungsreihe. Mit Ph. Atropin (IV D).

Zeit: 23. bis inkl. 28. VI. 1908.

Auf der Kinderabteilung reagierten wieder die 3 Kinder S. L., Z. E. und G. F. mit Pulsbeschleunigung. Alteration der Atmung und leichte Temperatursteigerung, *ähnlich* wie es uns bekannt ist von Atrop. naturale her. Obgleich die Symptome nicht in so hervorstechender Weise *dieselben* jenes Präparates (naturale) sind, so ist doch eine frappierende Analogie — allerdings in *abgeschwächtem Masse* — der Wirkungsweisen nicht zu verkennen.

IV B. Tier-Versuch mit Ph.-Atropin (IV D).

Frische, ungebrauchte, ca. 525 g schwere Katze, 2 Monat 5 Tage.

Die *Versuchsanordnung* ist die gleiche geblieben wie früher. ($^1/_4$ stündlich beidseits je 1 gtt. in jeden Bindehautsack).

6 Uhr 15 Min. *Dosis I:* 1. und 2. gtt. Es wird damit erzielt: nach einiger Zeit, um 6 Uhr 20 Min., profuser Speichelfluss, der ziemlich lange andauert.

6 Uhr 45 Min. herrscht noch *Ruhe*, welche erst um 6 Uhr 50 Min., (nachdem *Dosis III:* 5. und 6. Tropfen um 6 Uhr 45 Min. dargereicht worden ist) durch leicht bemerkbares *Zittern* abgelöst wird.

7 Uhr. *Dosis IV:* 7. und 8. gtt. Es tritt wieder Ruhe ein.

7 Uhr 15 Min. Stumpes Hängenlassen des Kopfes.

7 Uhr 20 Min. Jetzt tritt ziemlich unvermittelt eine leichte Erregung auf. Das Tier geht automatisch umher.

7 Uhr 30 Min. *Dosis VI*: 11. und 12. gtt. Das Tier benimmt sich leicht erotisch.

7 Uhr 35 Min. macht sich eine lebhafte Unruhe bemerkbar; die Bewegungen werden rasch.

7 Uhr 45 Min. *Dosis VI:* 13. und 14. gtt. Das Tier kollert sehr lebhaft umher und miaut stark.

7 Uhr 55 Min. stellen sich unvermittelt gut erkennbare deriliöse Zustände ein. Diese werden durch den 15. und 16. gtt. noch verstärkt.

Um 8 Uhr wird der Versuch abgebrochen. Das Tier erholt sich langsam wieder, nachdem es einige Stunden in ziemlich ruhigem Schlaf verbracht hat.

A. Klinische Beobachtungsreihe. Mit Ph. Atropin [V*)].

Zeit: 29. VI. bis inkl. 24. VII.

Es reagieren auf der *Kinderabteilung*:

2 Kinder, Z. E. mit Pulsbeschleunigung auf 135, Atmungserhöhung auf 23; S. L. mit Pulsbeschleunigung auf 128, Atmungserhöhung auf 24. Die Temperatur war ebenfalls erhöht.

Das Gesicht ist leicht zyanotisch mit Ausnahme des Mundes und der Nase, die wiederum den grauweissen Teint (ähnlich wie bei Atrop. naturale) aufweisen.

Eine erhebliche Unruhe jedoch ist kaum zu bemerken. Bei Erwachsenen traten keine Erscheinungen auf.

B. Tier-Versuch mit Ph.-Atropin (V).*

Eine 508 g schwere Katze wird den üblichen *Versuchsanordnungen*, (¼ stündlich je 1 gtt. beiderseits instilliert) unterworfen. Anfangspuls 87. Temperatur 37,5° C. Atmung 19.

6 Uhr 15 Min. wird mit *Dosis I* begonnen (1. und 2. gtt.). Es treten die nun schon mehrfach geschilderten Erscheinungen in der Reihenfolge ein:

6 Uhr 20 Min. *Speichelfluss*, der sich zu leichtem *Würgen* steigert.

6 Uhr 30 Min. Dosis *II*: 3. und 4. gtt. Beginnende *Ruhe*, die sich um 6 Uhr 45 Min. bei *Dosis III:* 5 und 6 gtt., langsam zur *Stumpfheit* steigert und nun anhält, bis darauf um 7 Uhr 45 Min bei *Dosis V:* 9. und 10. gtt., wo das Tier *wieder munterer* wird, sich langsam regt, suchend umhergeht, um dann um 7 Uhr 30 Min. bei *Dosis VI:* 11. und 12. gtt., eine deutliche Unruhe zu zeigen.

Aber erst um 7 Uhr 45 Min. bei *Dosis VII:* 13. und 14. gtt., wird die *Unruhe lebhafter*. Erst jetzt steigen der Puls auf ca. 92, die Atmung auf 24 an, während die Temperatur noch fast unverändert (37,6° C.) geblieben ist.

Um 7 Uhr 48 Min. tritt eine *leichte erotische Beimischung* zu den vorhergenannten Erscheinungen hinzu, welche sich um

8 Uhr bei *Dosis VIII:* 15. und 16. gtt., noch etwas schärfer hervorhebt. Ein eigentliches *Delirium* tritt erst um ca. 8 Uhr 10 Min. auf, indem *Dosis IX:* 17. und 18. gtt., um 5 Minuten früher als gewöhnlich verabreicht wurde, um das *Delirium* etwas zu verstärken. Dieses macht sich auch nur vorübergehend geltend, um bald darauf wieder einer stumpfen Ruhe Platz zu machen. Diese hält längere Zeit über an, da das Tier sich selbst überlassen wird, d. h. eine weitere Tropfenzahl nicht verabreicht wurde.

A. Klinische Beobachtungsreihe. Mit Ph.-Atropin (VI D).

Zeit: vom 11. VII. bis inkl. 16. VII. 1908.

Nur ein Knabe, B. L., zeigte bei diesem Atropin eine leichte Pulsbeschleunigung von 82 auf 91 und Atmungssteigerung von 18 auf 21. Die Temperatur war ziemlich normal geblieben (37,2° C.).

Irgendwelche Alterationen wurden nicht bemerkt.

B. Tier-Versuch mit Ph.-Atropin (VI D).

Frische Katze von 515 g wurde den *üblichen Versuchsbedingungen* unterworfen.

---

*) Aus einer Basler Apotheke.

Dieser Versuch ergab aber doch ähnliche Verhältnisse wie die bisherigen Ph. Atropine; allerdings zeitlich später, indem von 6 Uhr 15 Min. bis 8 Uhr 15 Min. mit ähnlichen Erscheinungen reagiert wurde. Es traten der Reihe nach ein: zuerst *Speichelfluss* und *leichtes Würgen*, dann stellte sich *Ruhe* ein, abwechselnd *periodisch* mit leichter *Erregung* und wieder darauffolgender *Ruhe*, die bis zur *Stumpfheit* abflaute. Plötzlich traten bei *Dosis IX* merklich erotische Neigungen auf, Dosis *X* (19. und 20. gtt.) bringt einen *leichten delirösen Zustand*, der aber nur ganz kurz, abrupt verläuft und sofortiger träger Ruhe weicht, in der das Tier noch mehr wie eine Stunde ganz erschöpft verharrt.

A. Klinische Beobachtungsreihe. Mit Ph.-Atropin (VII E).

Zeit: vom 17. VII. bis 15. VIII. 1908.

Diese 7. Beobachtungsreihe zeigte, dass weder das Verhalten des Pulses, noch das der Temperatur und der Atmung eine Aenderung bei den Kindern erfuhr. Gerade die früher erwähnten empfindlichen Kinder reagierten auf dieses Präparat nie. Im Gegenteil: die Kinder bewahrten ein konstantes Wohlbefinden, auch bei höherer Tropfenzahl, welche bei schwer weit werdenden Pupillen und iritischen Reizungen von Keratitis parenchymatosa-Fällen angewandt wurden.

So bei den beiden Knaben K. E. und K. E., wo sogar bis zu 3 mal 2 gtt. beidseits täglich eingeträufelt wurden.

Da sich in solchen Fällen die Pupillen gar nicht erweiterten, wurde früher häufig Atropin in Substanz in den Bindehautsack gelegt. Auch bei dem einen Knaben K. E. wurde aus gleichen Gründen (schweres Weitwerden der Pupille) während vollen 10 Tagen Ph. Atrop. (VII E) in Substanz jeweilen stecknadelkopfgross in den Konjunktivalsack beider Augen verabreicht: bis zur maximalen Mydriasis, um die immer drohende Iritis bei schwerer Reizung der Regenbogenhaut wenn möglich zu verhindern, was auch gelang.

Ein bei ihm auftretendes gross-makulöses Exanthem veranlasste uns, den Knaben, da zur Zeit eine Masern-Epidemie in Basel herrschte, der Masern-Abteilung der medizinischen Klinik zu übergeben, wenn wir auch an die Möglichkeit des seltenen Atropin-Exanthems dachten.

Der Verlauf des Falles und die Diagnose der medizinischen Klinik zeigten, dass wir es in diesem Falle wirklich mit einem Atropin-Exanthem zu tun hatten.

Rechnet man die Atropinmengen bei Darreichung in Substanz während 10 Tagen zusammen, so kommt man gegenüber der einfachen Tropftherapie auf ganz bedeutende Mengen von Atropin (VII E): die *nie* Temperaturanstiege, *nie* Pulsbeschleunigungen und auch keine Atmungsbeschwerden und *keine* Cyanose herbeiführten.

Nur zweimal klagte der Knabe über leichtes Trockenheitsgefühl im Halse, das aber auch rasch wieder verschwand.

B. Tier-Versuche mit Ph. Atrop. (VII E).

1. (frisches) Versuchstier (2 Monate alt, 520 g schwer).
2. Versuchstier (gebraucht bei Versuch 2) ca. 2 Monate alt, 505 g schwer.

1. Versuchstier: Anfangspuls 84; Temperatur 37,1° C.; Atmung 19.
2. Versuchstier: Anfangspuls 86; Temperatur 37,2° C.; Atmung 21.

N. B. Die beiden Versuche wurden nebeneinander ausgeführt und dauerten übereinstimmend ungefähr $2^3/_4$—3 Stunden.

6 Uhr 15 Min. *Dosis I:* beiden Kätzchen wird der 1. und 2. gtt. verabreicht.

Aehnlich wie bei Ph. Atropin II D stellt sich profuser Speichelfluss ein.

6 Uhr 18 Min. Bei beiden Tieren tritt Mydriasis ein.

6 Uhr 21 Min. Spontane Schluckbewegungen machen sich bemerkbar.

6 Uhr 26 Min. Ungefähr um die gleiche Zeit stellt sich bei beiden Tierchen krampfartiges Würgen ein.

6 Uhr 30 Min. Das 2. Versuchstier bricht.

6 Uhr 31 Min. *Dosis II:* beiden Tieren wird der 3. und 4. gtt. verabreicht.

6 Uhr 33 Min. zeigt das 2. Versuchstier stärkeres Flankenzittern.

6 Uhr 39 Min. stellen sich bei beiden Tieren leichte Pulsbeschleunigungen auf ca. 89 Schläge ein.

6 Uhr 44 Min. steigt die Atmungsfrequenz auf ca. 23 Atemzüge pro Minute.

6 Uhr 45 Min. *Dosis III:* 5. und 6. gtt.

Bis jetzt ist bei beiden Tieren die Temperatur wie die anfangs vermerkte geblieben.

6 Uhr 50 Min. Das 2. kleinere Tier zeigt kaum merkliche Anzeichen von Erregung, während das 1. Versuchstier noch ziemlich ruhig bleibt.

6 Uhr 58 Min. Das 2. Versuchstier geht etwas unruhig hin und her.

7 Uhr. *Dosis IV:* 7. und 8. gtt.

Bringt keine merklichen Veränderungen hinsichtlich des Verhaltens der Tiere hervor.

7 Uhr 15 Min. *Dosis V:* 9. und 10. gtt.

Abwechselnd stellen sich bei beiden Tieren leichte Exitationen ein, die in regelmässigen Intervallen von ca. 4 Minuten in etwas länger dauernde Ruhepausen umschlagen.

7 Uhr 30 Min. *Dosis VI:* 11. und 12. gtt.

Nach vorhergegangener Ruhepause werden die Tiere wieder etwas unruhiger, die Erregungen werden deutlicher; es stellt sich ein eben sichtbarer *Bewegungsdrang* ein.

7 Uhr 35 Min. Die Erregung ist auch hier, ähnlich wie bei Atropin Ph. II D, nur wie aus den zeitlichen Zahlen ersichtlich ist, etwas später eintretend, von abruptem, kurz dauerndem Charakter.

7 Uhr 45 Min. *Dosis VII:* 13. und 14. gtt.

Puls, Atmung und Temperatur sind noch nicht deutlich erhöht, dagegen werden die Aufregungszustände etwas häufiger, wiederholen sich alle 3 Minuten und nehmen einen etwas eintönigen, beinahe periodischen Verlauf.

8 Uhr. *Dosis VIII:* 15. und 16. gtt.

Erst jetzt tritt eine deutliche Pulsbeschleunigung bei beiden Versuchstieren ein von ca. 110 Schlägen pro Minute. Die Atmung beträgt ca. 31 pro Minute, die Temperatur ist auf 37,8° C. im Durchschnitt angestiegen.

8 Uhr 15 Min. *Dosis IX:* 17. und 18. gtt.

Die Erregungen und die mit ihnen abwechselnden, etwas längeren Ruhepausen werden immer häufiger, wechseln in Zeiträumen von ca. $2^1/_2$ Minuten regelmässig ab.

8 Uhr 30 Min. *Dosis X:* 19. und 20. gtt.

Aehnlich wie Ph. Atropin II D ist ein anfänglich nur *leicht ausgeprägtes Delirium*, also erst *nach* der doppelten Tropfenzahl, wie bei

Atrop. nat. (397 Dosis V) nur zeitlich etwas später wie bei Ph. II D zu vermerken.

Auch dieses Delirium ist als ein *rein motorisches* zu bezeichnen, dem irgend welche laszive oder maniakalische Färbungen gänzlich abgehen.

8 Uhr 45 Min. *Dosis XI:* 21. und 22. gtt.

Auch diese Dosis steigert das Delirium kaum, und eine weiter verabreichte Tropfenzahl ändert dessen Bild nicht merklich, nur der Bewegungsdrang ist ziemlich spät um 9 Uhr etwas prägnanter geworden.

Puls, Temperatur und Atmung sind kaum merklich höher gestiegen, als bei Dosis VIII (15. und 16. gtt., pag. 404) vermerkt wurde.

Eine *klinische Beobachtungsreihe* mit Hyoscyam. pur. anzustellen, hielten wir uns nicht für berechtigt, da wir mit Atrop. naturale I D (das sich ja als Hyoscyamin schon in der Voruntersuchung erwiesen hatte) die geradezu Besorgnis erregenden Vergiftungserscheinungen beim Kinde beobachtet hatten.

Der Tierversuch mit Hyoscyam. purum (VIII D) stimmte, wie wir erwarteten, mit unseren ersten Tierversuchen mit Atrop. naturale I D vollständig überein.

IV. Erklärung dieser differenten Wirkungen durch die physikalisch-chemischen Untersuchungen der verwendeten Atropin-Sorten.

Die angestellten klinischen Beobachtungsreihen und die Tierversuche liessen nach dem Vorhergegangenen in Kap. I—III vermuten, dass es sich bei der verschiedenartigen Wirkungsweise der verschiedenen Atropinarten um mehr oder weniger reine Produkte handelte. So wäre auch die Frage zu erörtern:

Welche eventuellen Verunreinigungen die beobachteten schwächeren oder stärkeren Nebenwirkungen, die sich oft in so unangenehmer und nicht erwünschter Art und Weise schon bei der blossen Darreichung des verwendeten Atropins in den Bindehautsack der Kinder einstellten, verursacht haben könnten.

Die Beantwortung dieser speziellen Frage fällt zusammen mit der physikalischen und chemischen Untersuchung der angewandten Präparate.

Dabei haben wir besonders im Auge die beiden zuerst angewandten Präparate: Atrop. naturale (I D) und Ph. Atropin (II D), weil gerade diese beiden Atropin-Sorten die differentesten Wirkungen sowohl in den klinischen Beobachtungsreihen als auch in den Tierversuchen ergeben hatten.

Die in Kapitel I (p. 8) rasch angestellte orientierte Voruntersuchung nach der Pharmakopoea Helv. IV (1) hatte ergeben, dass sich in Atrop. naturale eine beträchtliche Menge von Hyoscyamin neben Atropin befindet, während andere fremde Basen wie Belladonnin und Morphin gänzlich fehlten.

So lag der Schluss schon da nahe, dass das Hyoscyamin für die unangenehmen Nebenerscheinungen verantwortlich zu machen ist. Diese Annahme wird eine weitere Stütze finden durch den Nachweis bei jenen angewandten Atropin-Arten, die ähnliche Er-

scheinungen, wenn auch — entsprechend der geringeren Beimengung mit Hyoscyamin — in geringerer Prägnanz aufgewiesen haben.

Schon aus den Reinheitsanforderungen der verschiedenen Pharmakopoen geht zur Genüge hervor, dass diese Beimengungen etwas nicht Gewolltes, Unerwünschtes sind.

Die *Angaben über die Reinheit* von Atropinsulfat in der Literatur sind nichts weniger wie übereinstimmend, zum Teil widersprechen sie sich sogar; so in Hinsicht

1. der *optischen Aktivität* (Drehungskonstante = c).

Gerade die *Differenzen dieses physikalischen Faktors* scheinen uns für längere Zeit hindurch die Anschauungen beherrscht zu haben.

Eine etwas weniger ausgeprägte Rolle spielte

2. der Schmelzpunkt (Sp), als zweiter physikalischer Faktor.

Nach *Beilstein* (6) hat Atropin (die reine Base) 1. einen Schmelzpunkt von 115—115,5° C. und 2. ist optisch inaktiv.

Nach *Will* und *Bredig* (7) besteht für Atropin ein Drehungsvermögen von „annähernd" = — 1,89 (= c.)

Schmidt (8) erwähnt den Sp. 115,5° C., für „reinstes Handelsprodukt" einen Sp. von 113,5° C.

Ferner weisen nach *Schmidt* auf: Atropin-Merck 113,6° C.; Atropin-Schuchardt 112,5° C.

Für die reinsten Atropine findet er (*Schmidt*) die Drehungs-Konstante c = —1,1° bis —1,0°.

Hesse und *Gadamer* geben im Archiv für Pharmacie (9) für „reines" Atropin [als Base[1])] einen ebenfalls ähnlichen Wert: c = —1,4°, sind aber der Ansicht, dass diese optische Aktivität nicht auf einen Gehalt an *Hyoscyamin* zurückzuführen sei, sondern schreiben die *Drehung* dem *Atropin* selbst zu.

Flückiger behauptet (10), dass das Atropinsalz [Sulfuricum ?][2]) „in Wasser gelöst" linksdrehend sei.

In der dritten Auflage von *E. Schmidts* Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie (11) findet sich p. 1336 folgende Angabe über Schmelzpunkt und Drehungsvermögen: „Das sorgfältig im Exsikator getrocknete Atropinsulfat „schmelze" gegen 183,0° C.; ein beträchtlicher Gehalt an Hyoscyaminsulfat würde den Schmelzpunkt erhöhen und das Drehungsvermögen *verstärken.*"

„*Reines*" Atropinsulfat zeigt in wässeriger Lösung nur eine *sehr schwache* Linksdrehung.

Diese Normen sind offenbar als Reinheitsanforderungen aufgestellt worden.

Im gleichen Werk von *E. Schmidt* steht in der IV. Auflage von 1901 (11), pag. 1452.

„das sorgfältig etc. (siehe wie oben) und dann weiter: Ein beträchtlicher Gehalt an Hyoscyaminsulfat würde den Schmelzpunkt erhöhen und *Links*-Drehung *bewirken.*"

„Reines Atropin-Sulfat in wässeriger Lösung ist optisch inaktiv."

Hieraus ist ersichtlich, dass die Verschiedenheit in den Drehungs-Konstanten offenbar nur in der Unreinheit der zur Untersuchung herangezogenen Proben von Atropinsulfat lag, worauf auch schon *Ladenburg* (12) aufmerksam machte, indem er *Schmidt* vorhält, „dass er ein Gemisch von Atropin und Hyoscyamin für ‚reines' Atropin gehalten habe".

---

[1]) Von uns beigefügt.

[2]) Von uns in Klammern gesetzt.

Reines Atropin aus „Daturin-Trommsdorff" gewonnen, ist inaktiv [c = o][1]), schmilzt bei 112,5° C. [Gemeint ist die *Base* Atrop.][1]) Sein Goldsalz schmilzt bei 134—137,0° C.

Für Hyoscyamin dagegen findet wiederum *Ladenburg* eine auf die Substanz (Base) umgerechnete Drehung von —14,5° und einen Sp. von 108,5° C.

Beilstein (6) gibt für das Hyoscyamin die Drehung von —21,1° an.

Unsere Bestimmung bei Atrop. *naturale*, das sich *demnach* aus fast *reinem Hyoscyamin* bestehend erwies, ergab einen Drehungs-Index von c = — 24,39°, was einen Gehalt des Atrop. naturale an Hyoscyamin von ca. 100 pCt. bedeutet. (Siehe unsere Tabelle, Kolonne 11.)

Diese verschiedenen Beobachtungen hatten zur Folge, dass gerade die Anforderungen an die Reinheit des Atrop. sulf. und auch anderer Atropinsalze (Atrop.: muriatic., bromat. valerian.) in den Pharmakopoen der einzelnen Länder sehr verschieden bemessen wurden und es zum Teil noch heute werden, entsprechend dem immer noch hängenden Streite über die Bedeutung der optischen Aktivität oder Inaktivität hinsichtlich der Reinheit der Atropine.

Die verschiedenen Forderungen der Pharmakopoen einzelner Länder:

a) Pharmac. German (13) verlangt: „dass das Sulfat der Base Atropin mit dem Schmelzpunkt 115,5° C. dargestellt werde."

b) die Pharmac. Danica (13) verlangt: „dass das Sulfat durch geeignete Isolierung ein Atropin (als Base) vom Schmelzpunkt 115,0° C. liefere."

c) Weiter geben als Schmelzpunkte des Atropinsulfates an:

Ph. Germ., Ph. Helv. IV.	180,0° C.
Ph. Brit., Dan., Ital., Norweg., Russ.	183,0° C.
Ph. U. S. A.	187,0° C.

Diese Werte sind der *Universal-Pharmakopoe* (13) entnommen.

Wie die Pharmakopoen differieren im Schmelzpunkt, so sind auch die Angaben über die Löslichkeitsverhältnisse verschieden.

Das *Hauptaugenmerk* ist demnach darauf gerichtet, dass ein schon möglichst *hyoscyaminfreies Ausgangsmaterial* (Atropin als Base) zur Darstellung der Salze Verwendung findet.

In der Darstellungsmethode des schwefelsauren Atropins ist daher auch ausdrücklich erwähnt — *E. Schmidt* (8) —, *dass nur sorgfältig gereinigtes, kristallisiertes* und bei 115— 115,5° C. schmelzendes Atropin zur Verwendung gelange.

[Sind diese Bedingungen nicht genau eingehalten, und war das Atropin — als Base — nicht vollständig rein, so wird natürlich ein Salz als Produkt resultieren, welches entsprechende Mengen von Hyoscyamin-Sulfat enthalten wird, was natürlich eine Verunreinigung bedeutet!][1])

Um die Ursachen der Nebenwirkungen von Atropin-Sulfaten zu eruieren, die auf Konto des Hyoscyamins zu setzen sind, wird ein kurzer Rückblick über die *Gewinnungs- und Darstellungsweise zu verschiedenen Zeiten von Nutzen sein.*

(Verstanden ist dabei die Gewinnung der Base Atropin aus der Pflanzen-Drogue.)

---

[1]) Von uns zur Erklärung in Klammern gesetzt.

Liest man ältere Lehrbücher der Pharmakologie, der pharmazeutischen Chemie und auch Spezialliteratur, soweit sie zugänglich ist, über die Darstellungsweise von Atropin durch (*Ladenburg, Schmidt*), so stösst man schon in Hinsicht des *Vorkommens* von Atropin auf differente Angaben.

Atropin findet sich in den verschiedenen Spezies der Familie der Solanaceen als Alkaloid vor. So in:

Atropa Belladonna: Tollkirsche;
Hyoscyamus niger: Bilsenkraut;
Datura Stramonium: Stechapfel;
Duboisia myriopoides: Neu-holländ. Belladonna.
Skopolaja japonica: der japan. Belladonna.

Alle diese Pflanzen sollten nach früherer Ansicht schon *Atropin* selbst *vorgebildet* enthalten.

Wie man aber heute weiss, besteht jedoch nur der kleinste Teil des Gesamt-Alkaloid-Gehaltes der angeführten Pflanzen aus fertigem eigentlichem „Atropin"; vielmehr enthalten die verschiedenen Spezies-Proben der Hauptmenge nach Hyoscyamin.

So enthält — nach *E. Schmidt* (11) — eine 1—2 jährige Belladonna-Wurzel *nur* Hyoscyamin.

Darin stimmen verschiedene Angaben überein.

Cloëtta-Filehne (14) sagt: „Ganz junge Wurzeln von Belladonna enthalten nur Hyoscyamin;" je älter sie werden, um so mehr überwiegt andererseits das Atropin. Dieses Atropin ist ein im Laboratorium der Pflanze gewissermassen schon vorgebildetes.

„Auch in den unreifen Beeren herrscht das erstere [Hyoscyamin][1]) vor."

Uns scheint *von eminenter Bedeutung der Satz* zu sein: „Ganz junge Wurzeln sind giftiger als alte, holzhaltige." Daraus folgt, dass *von beiden Alkaloiden* das *Hyoscyamin das giftigere* ist.

Ebenso *wichtig* scheint uns folgender Faktor, den ebenfalls *Cloëtta-Filehne* (14) erwähnt: „Während in der *künstlichen* Synthese aus Tropasäure und Tropin [= Atropin] das *Atropin* sich *leichter* bildet, als sein Isomeres [Hyoscyamin] so entsteht in der Pflanze das *letztere* eher."

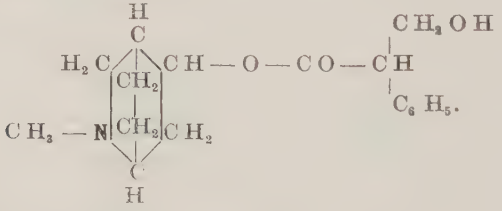
Wie wir gesehen haben — aus dem Vorkommen von Atropin und Hyoscyamin in der Pflanze —, entsteht das eigentliche Atropin erst durch molekulare Umlagerung bei der *Darstellung* des aus der Pflanze durch Extraktion gewonnenen Roh-Atropins, welches Alkaloid wir soeben vorwiegend als Hyoscyamin kennen gelernt haben.

Präformiertes Atropin im eigentlichen pharmakologischen Sinne enthalten nur ganz alte Wurzeln und auch dann nur in kleinsten Mengen; also muss notgedrungen die *Hauptmenge* des in der Pflanze enthaltenen *giftigeren Hyoscyamins* eine *Umlagerung* in das *ungiftigere Atropin* machen, will man ein therapeutisch *brauchbares Produkt* in genügend grosser Menge erzielen.

Dafür spricht ferner die *isomere Struktur des Hyoscyamins und Atropins.*

Chemisch besitzen Hyoscyamin und Atropin die gleiche empirische Formel: $C^{17}H^{23}NO^3$ und auch *gleiche* Strukturformel.

Siehe *Pictet-Wolffenstein* (15):



[1]) Von uns in Klammern gesetzt.

Sie unterscheiden sich nach *Ladenburg* (12) nur darin, dass reines *Hyoscyamin* die Links-Modifikation, reines Atropin die racemische Form des Hyoscyamins darstellt.

Demnach ist das Atropin das Stereo-Isomere des Hyoscyamins.

Die eigentliche Darstellung des Pharmakopoe-Atropins.

Was nun diese anbetrifft, sei folgendes bemerkt:

Zur Reinigung des Roh-Atropins (naturelles Atropin = Hyoscyamin), welches durch Alkohol und Aether aus der Pflanze als Drogue extrahiert wird und eben das Hyoscyamin darstellt, fällt man dasselbe aus vorher mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerter Lösung durch Kalikarbonat.

(Die Alkohol-Aether-Extraktion hat nur den Zweck, fremde Beimengungen, wie Harze, Fette, Oele und Farbstoffe, wegzuschaffen. Dieses Alkohol-Aether-Extrakt säuert man darum an, um das Hyoscyamin als Sulfat in die Lösung zu bekommen, da es als freie Base schwer löslich ist. Durch das Kalikarbonat wird die freie Base Hyoscyamin wiederum abgeschieden; die Schwefelsäure bindet sich an das Kali!)*)

Hierauf wird das Hyoscyamin (als Base) wiederholt aus *wässeriger alkoholischer* Lösung umkristallisiert. (In reinem Wasser ist sie nahezu unlöslich!)*)

Nun erst kommt die eigentliche Ueberführung des naturellen Atropins (Hyoscyamin) in Pharmakopoe-Atropin.

Hierzu wird es in der *Kälte* mit sehr verdünnter Alkali-Lauge „bis zur Konstanz des optischen Drehungsvermögens" behandelt — *Ladenburg* (12) —, d. h.: bis es *völlig inaktiv* ist.

Wie wir schon gesehen haben, schwebt nun immer noch die Frage, liegt diese Konstanz bei 0° oder beim Index — 1,49 etc.

Uns scheint der Wert — 1,49 daher kein konstanter zu sein, weil er sich, schon rein mathematisch betrachtet, immer noch auf einem Teilstück der negativen Abszisse des optischen Ordinaten-Systems bewegt; völlige Ruhe, Inaktivität, ist viel mehr erst im 0-Punkt als Ausgangspunkt einer optischen Drehungsprüfung des Polarimeters erreicht.

Dies unsere theoretische Ueberlegung; praktisch wird es sich noch erweisen, dass es ein Atropin vom Drehungswert c = 0, also völlig inaktives Produkt im optischen Sinne gibt. (Siehe unsere Tabelle Kolonne 11, Al. VII.)

Nebenbei sei noch erwähnt, dass dabei das Alkali (Kali-Lauge) bloss als Katalysator wirkt: indem es die molekulare Umlagerung des Roh-Atropins (Hyoscyamin) in Pharmakopoe-Atropin sehr begünstigt, selbst aber nicht in Reaktion tritt. Siehe *Ladenburg* (12).

Aus dieser scheinbaren nebensächlichen Erwähnung geht — nach unserer Ueberzeugung — ein Faktor von eminenter Bedeutung hervor:

Da das Alkali als Katalysator die *Umlagerung* des Hyoscyamins in sein *isomeres* Atropin nicht nur bewirkt, sondern direkt

*) Von uns zur Erklärung in Klammer gesetzt.

begünstigt, so wird die Umlagerung aus dem *giftigeren* Hyoscyamin in das *weniger differente* Atropin um so vollständiger sich gestalten: Je besser dieser Katalysator ist.

Gibt es noch *andere Katalysatoren*?.

Erfahrungsgemäss — *Will* und *Bredig* (7) — bewirkt Ammoniak diese Umlagerung des Roh-Atropins in Ph. Atropin ebenfalls, „aber nur viel langsamer", und lässt daher schon aus dieser Tatsache vermuten, dass auch die Promptheit dieser Umlagerung bis zur völligen Inaktivität Mangel leidet, d. h. die Umlagerung nicht völlig durchgeführt wird, sondern teilweise noch unverändertes *Hyoscyamin* — wenn auch in geringen Mengen —, je nach der Art der Temperatur und der Einwirkungsdauer des verwendeten Katalysators, neben dem schon umgelagerten Pharmakopoe-Atropin als Isomeres bestehen bleibt.

Schon aus der historischen Uebersicht dieser beiden Darstellungsmethoden ergibt sich die für uns *wichtige Tatsache:*

Dass gerade die *Art der Darstellung* von *sehr wesentlichem Einfluss auf die Umlagerung* des Hyoscyamins in Atropin, also auf das *gewollte Endresultat* ist; dieses letztere aber gipfelt, allem Vorhergegangenen zur Folge, in einem *reinen Präparate*, welches möglichst *frei* von dem viel *giftigeren Hyoscyamin* sein soll.

Dessen Anwesenheit machte sich ja, wie wir sahen, sowohl in den klinischen Beobachtungsreihen, durch seine unbeabsichtigten namentlich dem kindlichen Organismus toxisch-gefährlichen Nebenwirkungen so unangenehm bemerkbar, als auch, wie ebenfalls das Tierexperiment es erwies, liess es sich in seiner Wirkung bei genügender Menge direkt zu einem *eigenen* von Atropin differenten *Vergiftungsbild* steigern.

Unsere Vermutungen gehen nun dahin, dass es neben diesen beiden geschilderten Umlagerungsverfahren noch eine Anzahl anderer solcher gibt, entsprechend den verschiedenen Fabrikgeheimnissen der Darstellung.

Wenn wir uns — auf theoretischen Kenntnissen aufgebaut — eine Vorstellung machen wollen, wie es möglich sein kann, mit Umgehung der oben angegebenen Darstellungsweisen das Atropin auf anderem, praktisch vielleicht billigerem Wege darzustellen, so können wir etwa zu folgender spekulativer Darstellungsmethode kommen, die uns gewisse Störungen in der Reinheit des resultierenden Präparates darlegen kann.

Ob dieses Beispielsverfahren der Wirklichkeit in praxi sich nähert und wieweit, mag als unsicher dahingestellt sein.

A. Das Alkaloid-Hyoscyamin möge wieder als „Roh-Atropin" aus der entsprechenden Pflanzen-Drogue extrahiert werden.

B. Das so erhaltene Roh-Atropin (extrahiertes Hyoscyamin) wird jetzt als freie Base in der vorher mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung durch Alkali-Karbonat gefällt.

C. Das so gewonnene Atropin resp. Hyoscyamin wird nun mit Kohlensäure — die als flüssiges, relativ reines Produkt leicht und billig zu beschaffen ist — und Natrium carbonicum, welches ebenfalls ein billiges Produkt ist, versetzt.

Die Durchleitung der Kohlensäure durch das Hyoscyaminsulfat-Natrium carbonicum-Gemisch geschehe im luftverdünnten Raum und bei starker Unterkühlung.

D. Kohlensäure und Natrium carbonicum kommen nun in wässeriger Lösung als Natrium-*bi*-carbonicum, also als schwach wirkende Base, in Reaktion, so dass gewissermassen eine schaumige Emulsion entsteht.

Möglich wäre es nun, dass bei einem solchen oder ähnlichen Verfahren die Laugenwirkung dieser Natron bic.-Lösung in schaumiger Emulsion eine zu schwach wirkende ist, so dass das Hyoscyamin nicht völlig bis zum Atropin umgelagert würde, das Natron-bic. bei einem solchen Verfahren seine volle Schuldigkeit als Katalysator nicht tut, indem es ein Produkt liefern würde, das nicht absolut optisch inaktiv ist.

Diese *optische Inaktivität* scheint wirklich ein *Gradmesser* für die *Reinheit* eines Atropins zu sein. Trotz allen gegenteiligen Behauptungen, dass auch reines Atropin — wenn auch nur schwach — linksdrehend sei.

Diese unsere Anschauung wird in der Neuzeit durch eine Versuchstatsache gestützt:

Kürzlich wurde von *Dragendorff* auf Veranlassung von *Kobert* (3) ein *Rechts*-Hyoscyamin synthetisch dargestellt, dessen Vereinigung mit reinem *Links*-Hyoscyamin ein chemisch und namentlich optisch-inaktives Atropin ergeben soll.

Zur genaueren Orientierung unserer physikalisch-chemischen Ergebnisse haben wir dieselben in einer Tabelle (A) übersichtlich zusammengestellt. (Siehe pag. 32 und 33.)

Ueberblicken wir noch einmal kurz die auf pag. 514 und 515 *tabellarisch zusammengestellten Resultate*, der chemisch-physikalischen Untersuchungen der angeführten Atropinsorten, so gelangen wir zu folgenden *Daten* bzw. *Differenzen*:

Kolonne 1 enthält die Bezeichnungen der Atropinsorten nach Pharmakopoen geordnet (z. B. II Atrop. sulf. Ph. H. IV.).

Eine Ausnahme machen Atrop. naturale (I) und das Hyoscyamin pur. (VIII), welchen keine nähere Ph.-Bezeichnung beigegeben ist.

Kolonne 2 enthält die *von uns gewählten Bezeichnungen* in *römischen Zahlen*, wobei der *beigefügte Index* (z. B. D) ihre *Herkunft* bedeutet. (D = Deutsch; E = Englisch; S = Schweizerisch.)

Kolonne 3 gibt die *Reaktion* der halbprozentigen Lösungen auf *roten und blauen Lakmus* an.

a) *Forderung der Ph. H. IV* und zwar (p. 9):

Dieselbe gibt an „1 Teil Wasser zu: 1 Teil Atrop. oder zu 4 Teilen Weingeist gebe eine farblose neutrale Lösung."

b) *Unsere Untersuchung* ergab, dass *sämtliche Lösungen* I bis VIII neutral reagierten.

Die 5 folgenden Kolonnen (4 bis inkl. 8) haben wir zu einer *Gruppe zusammengefasst* unter dem Titel: Verhalten gegen die „Reinheitsreagentien"[1]).

[1]) Von uns angeführt; dieselben bedeuten gewissermassen die von der Ph. H. IV gestellten Anforderungen.

Tab

Physikalisch-chemische Tabelle von *7 Atrop*

	Bezeichnungen	Unsere Benennung	*Reaktion* der	*Verhalten* gegen die *„Reinheitsreagentr*			
			½ pCt. Lösung	Natronlauge	Ammoniak	Goldchlorid	Schwe säur auf Porzel
			ob neutral ?	± 33pCt. = 1,33 spez. G. in Lösung 1 : 60	10 pCt. = 0,96 spez. G. in Lösung 1 : 60	nach 24 Stunden in Lösung 1 : 50	Konze 2 Trop
I	Atropin. sulf. *„naturale"*	I D	neutral	erst flockig dann klarer	erst flockig dann klarer	*sofort Niederschl. und Krystall.*	fas farb
II	*Atropin sulf.* Ph. H. IV	II D	„	Opaleszenz	minimale Opaleszenz	harzig-*ölige*Massen	nahe farb
III	„ „ Ph. H. IV	III S	„	„	fast klar	ölige Massen	brä Anfl
IV	„ „ Ph. G. IV	IV D	„	leichte Trübung	*leichte* Opaleszenz	*kleine* Kristalldrusen	fas farb
V	„ „ Ph. H. IV	V*	„	Opaleszenz	fast klar	harzige Massen	schw bräun
VI	„ „ Ph. G. IV	VID.	„	„	„ „	harzige Massen	fas farb
VII	*Atrop. sulf. pur.* Ph. A. III	VII E	„	feinste Opaleszenz	absolut klar	absolut rein	gar farb
VIII	Hyoscyamin. sulf. pur.	VIII D	„	erst etwas flockig, dann etwas klarer	erst flockig, dann klar	*sofort Niederschl.* und bald Kristall.	ziem farb
	Kolonne: 1	2	3	4	5	6	7

Kolonne 4. a) *Reinheitsanforderung der Ph. H. IV* (pag. 59): „Die Lösung des Atropin-Sulfates (1 = 60) *soll durch Natronlauge*, nicht aber durch Ammoniak *getrübt werden* (Belladonnin und andere fremde Basen)."[1])

b) *Unsere Ergebnisse*:

Verwendet wurde 0,33prozent. Natronlauge, also vom spezifischen Gewicht 1,33; die wässerige Atropinlösung (1 = 60) *sämtlicher Sorten reagierten mit der geforderten Trübung*, jedoch verschieden stark auf *tropfenweisen Zusatz*: 6, 12, 18, 24 gtt.

I D wird *zuerst* flockig, bei 6 gtt., dann allmählich wieder klarer bis zur *leichten Opaleszenz* beim 12 gtt.; 18 gtt. hellen wieder etwas auf, und bei 24 gtt. stellt sich wieder leichte Opaleszenz ein.

(V* Atropin aus einer Baseler-Apotheke.)

[1]) Von uns hervorgehoben.

lfaten und reinem *Hyoscyaminsulfat.*

	Verbrennungsrückstände	Schmelzpunkt	Optische Aktivität		Mikroskopie	
alpeteräure auf deckel	auf Platin	im Schwefelsäuredoppelbad	Spezifische Drehung der Substanz	Umrechn. in pCt. Hyoscyam. feste Subst.	Kristallbefund	Bezeichnungen
onzentr. Tropfen	0?	in ° Cels.	im 189.4 mm Rohr	pCt. feste Substanz	ob+od.— ?	
fast farblos	0!	205—206	— 24,39	ca. 100	grosse schöne Tafeln	Atrop. sulf. *„naturale"*
nahezu farblos	0	185—185,5	— 0,45	1,8	harzige Massen	Atrop. sulf. Ph. H. IV
chwach präunl.	0	185	— 2,55	10,4	undeutl. Kristalle	„ „ Ph. H. IV
fast farblos	0	186	— 3,09	12,7	kleine *deutl.* Kristalldrusen	„ „ Ph. G. IV
ch wach präunl.	0	186—186,5	— 1,37	5,6	kleine Drusen	„ „ Ph. H. IV
iemlich farblos	0 0	185—186	— 0,92	3,7	harzige Massen (Drusen ?)	„ „ Ph. G. IV
ganz farblos	0	187—188	— + 0,0	0	0	Atrop. sulf. pur. Ph. A. III
iemlich farblos	0	204—205	— 25,34	ca. 100	grosse Tafeln	Hyoscyamin sulf. pur.
S	9	10	11	12	13	

II D und III S ergeben wie V*), VI D und VII E ebenfalls Opaleszenz. IV D antwortet mit leichter Trübung.

Es unterscheiden sich also: I D und IV D und VIII D stärker von den übrigen Sorten und von ihnen wiederum an erheblichsten I D und VIII von den aufgestellten Anforderungen der Pharmakopöe.

Kolonne 5. a) *Erfordernis der Ph. H. IV* (pag. 59):

„Die Lösung des Atropin-Sulfates (1 = 60) soll durch Natronlauge, *nicht durch Ammoniak getrübt werden.*"[1]).

b) *Unsere Resultate:*

Angewandt wurde 10prozent. Ammoniak vom spezifischen Gewicht 0,96. Die wässerige Atropin-Lösung war wiederum (1 = 60).

Bei I D trat auf Zusatz von *6 gtt.* ein *flockiger Niederschlag* von *gallertiger Natur* auf, um bei Zusatz bis zu *12 gtt.* allmählich

[1]) Von uns hervorgehoben.

wieder klar zu werden, um sich bei weiterem Zusatz von Ammoniak bis zu *18 gtt.* wiederum zu trüben und bei *24 gtt.* sich wiederum *aufzuhellen.* Diese offenbare *Periodizität,* wie auch das Verhalten zu Natronlauge Kolonne 4 (I D—VIII D) es schon ergeben hat, ist in einer *freien Basenwirkung* zu suchen.

Das gleiche Verhalten in Bezug auf die Tropfenzahl ergeben mehr oder weniger scharf auch die übrigen Arten II—VII.

Was die „Trübung" selbst anbetrifft, so ist sie bei I D flockig; II D zeigt minimale „Opaleszenz"[1]); III S bleibt *fast* klar; IV D war *leicht* opaleszierend. V * und VI D bleiben *fast* klar; VII E war *absolut klar.*

Dass unter den Begriff „und andere fremde Basen" in der Bestimmung der Ph. H. IV (p. 59) in erster Linie neben Belladonnin selbstverständlich das Hyoscyamin fällt, geht schon aus diesen eben vorhergehenden Tatsachen hervor und noch mehr aus dem übereinstimmenden Befunde der folgenden Goldchloridprobe.

Kolonne 6 enthält die *Goldchloridreaktion.*

a) *Forderung der Pharmakopoe H. IV.* (pag. 59):

„Versetzt man eine *heisse,* mit *Salzsäure* angesäuerte Lösung (1 = 50) mit *Goldchlorid,* so sollen sich *nach dem Erkalten keine oder doch nur vereinzelte Kristalle* abscheiden [Hyoscyamin][1]).

b) *Unsere Daten:*

Meistens stellten sich erst nach völligem Erkalten und oft erst nach 24 stündigem Stehen teils leichte Trübungen und teils richtige Niederschläge ein. Markant ist wiederum das Verhalten von I D und parallel zu ihm stehend, VIII.

Bei beiden, stärker bei I D, stellte sich *sofort ein Niederschlag von kompakter Konsistenz ein,* der innerhalb der *kürzesten* Zeit — sich selbst überlassen — *deutliche Kristallisation einging;* die Kristalle wuchsen sich nach 24 stündigem ruhigem Stehen in der Kälte bis zur definitiven *Bildung von prachtvollen goldgelben Tafeln* aus. (Siehe Kolonne 13 und pag. 38, Mikroskopie.) Die Kristalle waren schon makroskopisch deutlich erkennbar.

Auch hier sind *bedeutende Unterschiede* zu vermerken unter den einzelnen Sorten:

I D zeigt nach 24 stündigem Stehen *massenhafte* schöne rhombische Kristalltafeln. II D reagierte mit der Bildung von *harzig*-öligen Massen. III S schied *ölige* Massen aus. IV D liess schon *kleine* Kristall*drusen* erkennen. V * und VI D ergaben beide *harzige* Massen.

Nur VII E blieb wiederum absolut rein!

Kolonne 7 führt das *Verhalten gegen Schwefelsäure* an; verwendet wurde konzentrierte Schwefelsäure vom spezifischen Gewicht = 1,836 auf stecknadelkopfgrosse Mengen von Atrop. sulf. mit 2 gtt. H_2SO_4 auf reinstem Porzellan zusammengebracht.

[1]) Von uns hervorgehoben.

a) *Pharmakopoe H. IV. Forderung*:

„Schwefelsäure soll Atropin-Sulfat ohne Färbung lösen."

b) *Unsere Resultate*:

I D, IV D, VI D waren *fast* farblos, II D *nahezu* farblos, III S zeigte *bräunlichenAnflug* (Staub?) und ebenso war — vielleicht aus demselben Grunde — V* *schwach* bräunlich. Nur VII E war *absolut* farblos!

Nach Ph. H. IV scheint uns die *Schwefelsäurereaktion* gewissermassen eine „*Vorreaktion*"[1]) auf ein *weiteres Verhalten dieser konzentrierten Atropin-Substanz-Schwefelsäure-Lösung* auf *Morphin* zu sein: also auf eine *3. unerlaubte fremde Base.*

Wir stellten ihre Resultate in der Kolonne 8 zusammen.

Kolonne 8. a) *Reinheitsanforderung der Ph. H. IV* (p. 59):

„Auch nach Zusatz von *etwas Salpetersäure* darf sich *diese Lösung nicht rötlich färben* (Morphin)[2]).

b) *Unsere Untersuchung*:

Ergab ein gleiches Verhalten wie die Schwefelsäureprobe der Kolonne 7. NB: Auf Zusatz von 2 gtt. Salpetersäure.

I D—VI D waren *nahezu* farblos; nur III S und V* ergaben eine *schwach bräunliche* Färbung, was wiederum vielleicht eher auf Staub als auf Morphin schliessen lässt, da es *kein deutliches Rot* zu nennen war.

Einzig *ganz* farblos war wiederum VII E!

Kolonne 9. Hinsichtlich der *Verbrennungsrückstände*

a) *fordert die Ph. H. IV* (p. 59):

„1 dg soll nach dem Verbrennen einen *wägbaren Rückstand nicht hinterlassen*"[3]).

b) Wir nahmen *unsere Verbrennungen* auf glühendem Platindeckel vor; und bei *keiner Sorte* blieb ein *Rückstand* übrig. (Wäre es der Fall gewesen, so hätte derselbe wohl als *anorganische Substanzverunreinigung* von der Darstellung des Atropins her angesprochen werden müssen.)

Kolonne 10. a) *Die Ph. H. IV* stellt *keine Anforderungen* hinsichtlich des *Schmelzpunktes*, was unseres Erachtens einen Mangel der zu fordernden Reinheit des Atropins bedeutet, wie wir noch sehen werden.

b) *Unsere Schmelzpunktuntersuchungen* erwiesen sich bei den verschiedenen Atropinsorten als *sehr schwankend.* (Dass die Pharmakopoen der verschiedenen Länder sehr verschiedene Werte angeben, haben wir schon früher — Kapitel IV, p. 27 — gesehen.)

I D zeigte den *höchsten* Schmelzpunkt: 205—206° C., welches Präparat schon hiernach fast reines Hyoscyamin darstellt (vgl. VIII mit Sm. 204—205° C. (Hyoscyamin pur.).

---

[1]) Von uns in Anführung gesetzt.

[2]) (Kolonne 8 a) von uns absichtlich hervorgehoben.

[3]) Von uns hervorgehoben.

II D—VI D und III S schwanken zwischen 185° C. bis 186,5° C.

Dazu ist zu vermerken, dass die *Art des Schmelzens* bei den einzelnen Sorten eine sehr *verschiedene* war:

Alle Arten II bis inkl. VI zeigten keinen eigentlichen Schmelzpunkt, sondern einen „*Sinterungspunkt*"*), d. h. sie *sanken* schon *früher bemerkbar* als bei der angegebenen Schmelzpunktgrenze *in sich zusammen*, sie „*sinterten*".

(Die Schmelzpunktsbestimmungen wurden im Schmelzpunktsröhrchen über dem erhitzten Schwefelsäuredoppelbad vorgenommen.)

Nach unserer Auffassung wäre diese Sinterungserscheinung wohl auf schmelzpunktserniedrigende Verunreinigungen, resp. Beimengungen (Hyoscyamin) zurückzuführen; ähnlich wie Metalllegierungen einen tieferen Schmelzpunkt besitzen wie ihre einzelnen Komponenten.

Dem gegenüber fanden wir einen geradezu *klassischen Schmelzpunkt* bei VII E! Indem die feste Substanz unverändert blieb, bis bei 187° C. trotz langsam, stetig gesteigertem Erwärmen sie dann genau zwischen Teilstrich 187 auf 188° C. wie auf *einen Schlag* sich vollständig verflüssigte.

Kolonne 11 und 12 haben wir unter dem Titel *Optische Aktivität* zusammengefasst. Auch über sie gibt die *Pharmakopoe keine Bestimmungen.*

Kolonne 11 enthält die spezifische Drehung der Substanz.

b) Die *Polarisation* wurde vorgenommen im *Schmidt-Haensch*schen Polarimeter in einem 189,4 mm-Rohr unter Anwendung von Natriumlicht bei Zimmertemperatur (20°C.)

Sie wurde in der Art bestimmt, dass eine genau abgewogene Menge Atropinsubstanz in Wasser gelöst und zu einem bestimmten Volumen (189,4 mm-Rohr) aufgefüllt und dann polarisiert wurde. Der so gefundene, direkt abgelesene Drehungswinkel wurde auf die Anzahl der gelösten Gramm in Substanz in 100 cm^3 umgerechnet und hieraus der *Drehungswinkel der Substanz selbst* berechnet. (Siehe Tabelle B, p. 37.)

I D und VIII D zeigen die grösste spezifische Drehung, unter den übrigen Sorten zeigen III S, IV D und V * Werte über 0, und von diesen 3 Atropinen weist IV D den stärksten spezifischen Drehungswert (minus 3,09) auf.

Aus der Kolonne 11 geht klar und deutlich hervor, dass man als wichtigsten Faktor zur Beurteilung der Reinheit eines Atropin-Sulfates — neben einem einheitlichen Schmelzpunkt — die Polarisationswerte heranziehen muss. Die Angaben der verschiedenen Pharmakopoen einzelner Länder geben lediglich den Schmelzpunkt an (Universalpharmakopoe) und frühere Angaben (IV pag. 27) und begnügen sich mit qualitativen Reaktionen (siehe Kolonne 3 bis inkl. 9), die je nach dem Empfinden des Analytikers nach Belieben

*) Von uns in Anführung gesetzt.

Tabelle B.

Drehungswinkel und Konzentrationen der angewandten Lösungen.

Bezeichnungen der ersuchten Substanzen:	Die spezifische Drehung auf Substanz berechnet	Grösse des abgelesenen α = Drehungswinkels	λ = Länge des Polarisations-Rohres in mm	Umrechnung auf das 100 mm Rohr	C = Konzentration der Lösung: ausgedrückt in g in 100 cm³	Bezeichnungen der untersuchten Substanzen
I D Atrop. naturale	— 24,39	— 6,0	189,4	— 3,1679	12,9870	I D Atrop. naturale
I D *Ph* - Atrop.	— 0,45	— 0,1	189,4	— 0,0528	11,608	II D *Ph*-Atropin
I S „ „	— 2,55	— 0,2	189,4	— 0,105	4,1146	III S „ „
V D „ „	— 3,09	— 0,2	189,4	— 0,105	3,390	IV D „ „
V* „ „	— 1,37	— 0,1	189,4	— 0,052	3,80	V* „ (Apotheke) „
I D „ „	— 0,92	— 0,09	189,4	— 0,0475	5,136	VI D
I E „ „	∓ 0,0	∓ 0,0	189,4	∓ 0,0	9,7733	VII E
ID Hyoscyamin sulf. pur.	— 25,34	— 2,25	189,4	— 1,19	4,697	VIII D Hyoscyamin sulf. pur.

(V* Atropinlösung aus einer Baseler-Apotheke.)

ausgelegt werden können (cf. die *Ausdrücke* Opaleszenz[1]) und „Trübung" — Kolonne 4 und 5 — und die Bezeichnungen „harzige Massen, „harzig-ölige Massen", „kleine Kristalldrusen" — Kolonne 4—6).

Wie wir schon gesehen haben, wird gerade die Opaleszenz und die Trübung sehr verschieden beeinflusst werden können durch die Anzahl Tropfen der verwendeten „Reinheitsreagentien", wie wir es schon bei dem Wort „Periodizität" (pag. 516) angeführt haben.

Aus dem Polarisationswerte ist ausserdem die Möglichkeit gegeben, die Reinheit eines Präparates approximativ festzustellen:

Nimmt man nach unseren angestellten Versuchen an, dass die Drehung des naturellen Atropin-Sulfates — als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Pharmakopoe-Atropin — im Durchschnitt minus 24° beträgt und setzt man diesen Wert = 100 pCt. Verunreinigung, resp. Beimengung, so kann man den Grad dieser Beimischung bzw. des Gehaltes an Atrop. nat. (Hyoscyamin) aus dem Drehungswinkel des betreffenden untersuchten Präparates approximativ direkt berechnen.

Kolonne 12. In dieser Rubrik sind die auf diese Weise berechneten Werte für die einzelnen Präparate — umgerechnet auf Prozent der festen Substanz Hyoscyamin — untergebracht.

Zum Beispiel: Für IV D haben wir als spezifische Drehung den Wert minus 3,09 gefunden.

Der Prozentgehalt an Verunreinigung resp. Beimengung von Hyoscyamin berechnet sich aus dem Ansatz:

— 24,39 zeigen 100 pCt. Verunreinigung (Hyoscyamin) an,
— 3,09 zeigen x pCt. Verunreinigung (Hyoscyamin) an, also
— 24,39 : 100 = 3,09 : x

[1]) Opaleszenz, von uns in der Tabelle eingesetzt.

$$x = \frac{100 \times 3{,}09}{24{,}39} = 12{,}7 \text{ pCt.}$$

Dieser Wert 12,7 zeigt den Prozentgehalt an naturellem Atropinsulfat (Hyoscyamin) an. (Vgl. Tab. A, Kol. 11 und 12 IV D.)

Auch in dieser Kolonne stimmen I D und VIII D hinsichtlich des Prozentgehaltes (ca. 100 pCt.) überein. Von den übrigen Atropinsorten zeigen III S, IV D und V * den grössten Prozentgehalt an Hyoscyamin an, und von diesen dreien steht IV D mit 12,7 pCt. an erster Stelle.

Kolonne 13. In diese Kolonne verlegten wir den mikroskopischen Befund der Goldchloridreaktion von Kolonne 6 (Tab. A).

Vergleichen wir der Reihe nach die einzelnen Atropinsorten hinsichtlich des Goldchloridniederschlages und der mikroskopischen Kristallstruktur, so finden wir auch hier Uebereinstimmung in beiden Kolonnen: I D zeigt sehr schöne, grosse, golgdelbe bis strohgelbe Tafeln mit etwas gerifften Rändern und regelmässig gefelderten Flächen, als ob der ganze Kristall aus vielen einzelnen kleinen Kristallplättchen zusammengesetzt wäre. Diese letzteren sind oft am Rand sehr deutlich sichtbar, so dass derselbe der grossen Gesamttafel ein treppenförmiges Aussehen verleiht. II D lässt nur harzige Massen unter dem Mikroskop unterscheiden.

III S stellt sich im Gesichtsfeld mit undeutlichen Kristallen, die nur vereinzelt liegen, ein.

IV D. Sein Goldchloridniederschlag löst sich unter dem Mikroskope in kleine, *deutliche Kristall*drusen auf.

V * lässt nur kleine Drusen erkennen.

VI D. Sein Niederschlag des Goldchlorid-Doppelsalzes lässt nicht mehr wie harzige Massen erkennen. (? Drusen). VII E zeigt weder makroskopisch bei der Goldchloridprobe, noch unter dem Mikroskop erkennbar irgendwelchen Niederschlag, ist also als absolut rein zu bezeichnen. VIII D lässt ähnlich wie I D grosse Kristalltafeln, jedoch von geringerem Umfange wie I D und weniger zahlreich und auch weniger prägnant hinsichtlich des Aufbaues erkennen.

V. Epikrise.

I. Die in unserer Abhandlung unter I. geschilderten auffallenden Beobachtungen von Intoxikationserscheinungen auf unserer Kinderabteilung machten wir mit den damals in Verwendung stehenden Atropinsorten:

1. Atrop. naturale (I D) und
2. Ph.-Atropin (Pharmacopoe) (II D).

Die sowohl *klinisch* in den *Beobachtungsreihen* als auch im *Tierexperimente* erzielten *Resultate* von *Vergiftungen* waren so überraschend, dass wir nach einer *Ursache* und damit einer *Erklärung* derselben weiterforschten.

II. Bei unseren fortgesetzten Untersuchungen gelangten wir bald zu der im II. Teil (pag. 10) unserer Arbeit niedergelegten

Ansicht, dass für diese *Vergiftungserscheinungen* wohl am ehesten und meisten das dem Atropin *beigemengte giftigere Hyoscyamin* verantwortlich zu machen sei.

Dieses Ergebnis veranlasste uns deshalb, die zur Zeit überhaupt *gebräuchlichsten Atropinarten* sowohl *klinisch* in *Beobachtungsreihen* als auch durch *Tierexperimente* näher zu prüfen, die im III. Teil niedergelegt sind.

Wir erhielten dabei so *auffallende Unterschiede*, dass wir uns gezwungen fühlten, uns mit Hülfe von Fachchemikern — Dr. *Fritz Müller* — der nicht geringen Mühe zu unterziehen, diese Atropinsorten einer *rein wissenschaftlichen Untersuchung* auf ihre eventuellen *Verunreinigungen*, resp. *Reinheit* zu unterwerfen.

IV. Diese ergab die *Tatsachen*, welche wir im IV. oder *chemisch-physikalischen Teil* der Arbeit (pag. 25) näher ausgeführt und in den *Tabellen* (pag. 32. 37.) und ihrer nachfolgenden *Erläuterung* zusammengestellt haben:

Differenzen — um nur das *Markanteste* herauszugreifen — hinsichtlich der *Ammoniak- und Goldchloridreaktion*; und mit diesen stehen in *Uebereinstimmung* die *Schmelzpunktsvarianten* und die nicht geringen Unterschiede der spezifischen *Drehung* der verschiedenen Atropinsulfate.

Gerade der *Polarisationswert* der verschiedenen Atropine, *umgerechnet* auf *Prozent feste Substanz*, ergab die *positivsten und inhaltsichersten Resultate* dafür, dass das *Hyoscyamin* für die Beobachtungen der Intoxikationen am Krankenbette und die vom *reinen Atropin verschiedenen Vergiftungsbilder* der Tierexperimente verantwortlich zu machen ist.

Wenn wir daher diese relativ *hohen Beimischungen von Hyoscyamin* von z. B. ca. 6 pCt. (V *), ca. 10 pCt. (III S) und ca. 13 pCt. (IV D) der untersuchten Atropine in *Berücksichtigung* ziehen zum *kindlichen* Organismus: seinem *geringen* Alter und seiner entsprechend *höheren* Empfindlichkeit, so lassen sich bei den von uns verwendeten halbprozentigen Lösungen von diesen Atropinsorten bereits schwere Vergiftungserscheinungen erwarten.

Erinnern wir uns dabei noch der Tatsache, dass auch Atropin zu therapeutischen Zwecken als subkutane Injektionsflüssigkeit Verwendung findet (Schweizerischer Medizinalkalender) (16):

„Bei Ileus, Gastralgie auf Hyperacidität beruhend, Nachtschweisse, bei Zirkulationsstörungen und Muskelerkrankungen der Cholerakranken; als Antidot gegen Opium und bei Schwammvergiftungen" — welch letzteres Vorkommnis praktisch wohl für eine Atropingegentherapie zu einem der häufigsten gezählt werden kann — so ergibt sich für eine solche Gegentherapie, aus unseren gefundenen Tatsachen gefolgert, folgendes:

Nehmen wir — um der Wahrscheinlichkeit am nächsten zu treten — zu einer solchen subkutanen Injektion dasjenige Atropin, welches wir in der Tabelle als V * (einer Baseler Apotheke entnommen) bezeichnet haben, die entsprechend *erlaubte Dosis* von

0,0005—0,001 Atrop. sulf., so wäre z. B. der Beimischung von ca. 6 pCt. Hyoscyamin entsprechend:

Bei der Dosis 0,001 auf 1cm³ Injektionsmenge Atropin

$$\frac{\text{Hyoscyamin}}{\text{Atropin}} = \frac{6}{100} = \frac{0{,}06}{1\ \text{cm}^3} = \frac{0{,}006}{0{,}1} = \frac{0{,}0006}{0{,}01} = \frac{0{,}00006}{0{,}001},$$

also 0,00006 Hyoscyamin auf 0,001 Atropin enthalten.

Wir stellen nachfolgend kurz die Daten für einen Hyoscyamingehalt der oben genannten Atropinsorten V *, III S und IV D hinsichtlich ihres Prozentgehaltes von 6, 10 und 13 pCt. (abgerundet) zusammen.

A. *Bei 6 pCt. Hyoscyamingehalt* oder den genauen Verhältnissen der Beimengung entsprechend: 100 g Substanz „Atrop." enthalten 6 g Hyoscyamin, d. h. auf 94 g *reines* Atropin kommen 6 g *reines* Hyoscyamin.

Max.-Dos. von Atropin = 0,001 für *subkutane* Injektion.
„ „ „ Hyoscyam. = 0,001 „ „ „

Eine *Pravasspritze* = 1 cm³, welche gerade diese maximale Dosis enthalten soll (0,001), wäre also dem obigen Substanzprozentgehalt entsprechend zusammengesetzt aus:

reinem Atropin = 0,00094 g } = 1 cm³ Injektionsmenge
„ Hyoscyam. = 0,00006 g } = 0,001 g feste Substanz

Für ein *Kind von 1 Jahr* müsste diese Menge um das ca. *Zwanzigfache* reduzierstwerden (Schweizerischer Medizinalkalender, [16]).

0,001 : 20 = 0,00005 g *Gesamtmenge* Atropin oder wieder *umgerechnet* auf die einzelnen *Komponenten*:

0,00094 : 20 = 0,000047 g reines Atropin } = 0,00005 = 1 cm³ Injekt.-Menge
0,00006 : 20 = 0,000003 g „ Hyoscyamin } = 0,001 feste Subst.

B. *Für einen 10 prozentigen Hyoscyamingehalt* würden sich die Daten ergeben:

100 g Substanz enthalten 10 g Hyoscyamin, d. h. auf 90 g *reines* Atropin kommen 10 g *reines* Hyoscyamin.

Max.-Dosis für Atropin = 0,001 für *subkutane* Injektion
„ „ Hyoscyam. = 0,001 „ „ „

Eine *Pravasspritze* = 1 cm³, welche wieder gerade diese Maximal-Dosis enthalten soll (0,001), wäre bei diesem Prozentgehalt zusammengesetzt aus:

reinem Atropin = 0,00090 g } = 1 cm³ Injektionsmenge
„ Hyoscyamin = 0,00010 g } = 0,001 g feste Substanz.

Wiederum müsste für ein *Kind von 1 Jahr* dise Menge um das *Zwanzigfache vermindert* werden.

0,001 : 20 = 0,00005 g Gesamtmenge „Atropin" oder wiederum *umgerechnet* auf die einzelnen *Komponenten*:

0,00090 : 20 = 0,000045 g *reines* Atropin } = 0,00005 feste Subst. oder
0,00010 : 20 = 0,000005 g „ Hyoscyamin } = 1 cm³ Inj.-Menge

C. *Bei 13 pCt. Hyoscyamingehalt* würden wir den genauen Verhältniszahlen entsprechend erhalten: 100 g Substanz enthalten 13 g Hyoscyamin, d. h. auf 87 g *reines* Atropin kommen 13 g *reines* Hyoscyamin.

Max.-Dos. für Atropin = 0,001 g für *subkutane* Injektion
„ „ Hyoscyamin = 0,001 g für „ „

Eine Pravasspritze = 1 cm³ enthält also 0,001 als Max.-Dosis und wäre obigen Zahlen entsprechend zusammengesetzt aus:
reinem Atropin = 0,00087 g } = 0,001 feste Substanz oder
„ Hyoscyamin = 0,00013 g } = 1 cm³ Injektionsmenge.

Ein *1 Jahr altes Kind* dürfte nur ca. den 20. Teil Substanz bei subkutaner Injektion erhalten, also:

0,001 : 20 = 0,00005 g *Gesamtmenge* Atropin oder wieder in *Beziehung* gesetzt zu den einzelnen *Komponenten*:
0,00087 : 20 = 0,000 043 050 } = 0,00005 g feste Substanz oder
0,00013 : 20 = 0,000 006 050 } = 1 cm³ Injektionsmenge.

Daraus ist ersichtlich, dass *weder beim Erwachsenen, noch beim Kinde bei einem solchen Prozentgehalt von Hyoscyamin dessen Maximal-Dosis eigentlich erreicht ist.*

Kurz zusammengestellt ergibt sich also hinsichtlich dieser *Maximaldosen*:

A. Für einen 6 proz. Gehalt von *Hyoscyamin*
$= 0{,}00006 = \frac{6}{100} = \frac{1}{16} = \frac{1}{17}$ der *erlaubten* Dosis.

B. Für einen 10 proz. Gehalt von *Hyoscyamin*
$= 0{,}00010 = \frac{10}{100} = \frac{1}{10}$ der *erlaubten* Dosis.

C. Für einen 13 proz. Gehalt von *Hyoseyamin*
$= 0{,}00013 = \frac{13}{100} = \frac{1}{7} - \frac{1}{8}$ der *erlaubten* Dosis.

Auf etwas grössere, d. h. der Maximaldosis nähere Werte würden wir kommen, wenn wir die *obere Grenze* der erlaubten Menge für das Kind von 1 Jahr, nämlich $^1/_{16}$ der Maximaldosis für Erwachsene, oder rund $^1/_{15}$ in Rechnung ziehen würden; aber auch da würden wir keine Ueberschreitung für die Maximaldosis des dem Atropin eventuell beigemengten Hyoscyamins finden. Ebensowenig bei steigendem Alter bis zum 20. Jahre, von welcher Altersgrenze ab volle Maximaldosen als für Erwachsene verabreicht werden dürften. [Siehe Schweizerischer Medizinalkalender (16).]

Es bleibt uns daher nach diesen orientierenden Zahlen — die scheinbar in direktem Gegensatz zu unseren klinischen Erfahrungen und zu den Ergebnissen des Tierexperimentes stehen — kaum eine andere Erklärung für solche von uns beobachteten auffallenden Erscheinungen übrig als die:

Dass wohl jedes der beiden Tropeine für sich, also im isolierten chemisch-reinen Zustande vom Organismus besser ertragen wird, als in Mischungen, wie sie bei unseren Untersuchungen tatsächlich in Verwendung kamen. Ob wir es nur mit einer physikalischen Mischung von Atrop. sulf. und Hyoscyamin-Sulfat oder mit einer unbekannten molekularen Bindung beider, welche als solche eventuell auf den Organismus stärkere Vergiftungserscheinungen ausüben könnte, zu tun haben, mag als unsicher dahingestellt bleiben. Für die grosse Wahrscheinlichkeit einer solchen Annahme sprechen unsere klinischen Erfahrungen und das Tierexperiment.

So wäre es möglich, dass sich zu der reinen Atropinwirkung die toxischen Eigenschaften eventuell anwesender *giftigerer* [*A. R. Cushny* (17)] Hyoscyaminbeimengen kumulativ summieren.

Wenn wir in unserer Tabelle A die untersuchten Atropinsorten hinsichtlich der verschiedenen Pharmakopoe-Vorschriften einzelner Länder vergleichen, so ist dasjenige Atropin, welches den Anforderungen der englischen Pharmakopoe (13) entspricht, dasjenige Präparat, welches wir — nach den zur Zeit uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden — allein als frei von Hyoscyamin befunden haben und somit das reinste Präparat darstellt. (Siehe Tabelle A VII E.)

Bei der grossen Wichtigkeit, die man einem so häufig in der Augenheilkunde als Tropfflüssigkeit und auch hie und da in der übrigen Medizin bei subkutanen Injektionen und per os zu Rate gezogenen Präparat wie dem Atropinsulfat zuschreiben muss, ist es gewiss nicht zu viel verlangt, wenn der Arzt *absolute Reinheit des Atropins, frei von dem viel giftigeren Hyoscyamin* [*A. R. Cushny* (17)] voraussetzen will und muss, um vor störenden Nebenwirkungen sicher zu sein.

Die Herstellung der gebräuchlichsten Atropinsorten liegt in den Händen der chemischen Industrie mit ihren hierfür geheim gehaltenen Verfahren.

Der einfachste Weg, um sicher ein reines Atropin zu erhalten — *ein gemeinschaftliches Verfahren der Darstellung* — ist daher nicht durchführbar.

Nur eine Erweiterung der Proben, die das Atropin, um für ärztliche Zwecke zugelassen zu werden, erfüllen muss, kann hier zur Zeit zum Ziele führen, und scheint uns das *Verlangen nach optischer Inaktivität* des Präparates sicher als *zulässig*.

Herrn Prof. Dr. *Carl Mellinger*, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, erlaube ich mir zum Schlusse für die Ueberlassung dieser Arbeit, sowie für die äusserst liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Meinem Freunde, Herrn Dr. *Fritz Müller* (Basler chemisch-technisches Laboratorium), der mir bei der Anstellung der physikalischen und chemischen Experimente stets in zuvorkommender Weise mit Rat und Tat beigestanden ist, danke ich auf das herzlichste.

Literatur-Verzeichnis.

1. Pharmakopoea helvetica (editio quarta). Deutsche Ausgabe. Bern 1907. Neukomm & Zimmermann. (p. 58,59).
2. *Mercks* Index 1907. (Siehe Atropinum sulf. alb. cryst. nat.)
3. *Kobert*, Prof. Dr. R., Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Bd. 2. Hälfte. Stuttgart 1906. F. Enke. (p. 1047; 1048; 1052).
4. *Kionka, Heinrich*, Grundriss der Toxikologie. Leipzig 1901. Veit & Co. (p. 340 ff.)
5. *Metzner, R.*, Prof. Dr., Beiträge zur Morphologie und Physiologie einiger Entwicklungsstadien der Speicheldrüsen carnivorer Haustiere, vornehmlich der Katze. Separat-Abdruck aus den Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft Basel. Bd. XX. Heft 1.
6. *Beilstein*, Organische Chemie. Bd. III. S. 783. (III. Aufl.)
7. *Will* und *Bredig*, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin. Bd. 21. S. 2797.
8. *E. Schmidt*, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 208. S. 201 ff.
9. *Hesse* und *Gadamer*, Arch. der Pharmacie 1901. Bd. 239. S. 294 ff. und 333 ff.
10. *Flückiger*, Pharmazeutische Chemie. S. 406.
11. *E. Schmidt*, Ausführliches Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. Bd. 2. Organ. Chemie. 4. Aufl. Braunschweig 1901. Friedrich Vieweg & Sohn. (3. Aufl. S. 1336; 4. Aufl. S. 1452.)
12. *Ladenburg*, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 206. S. 274.
13. Universal-Pharmakopoe von Dr. *Hirsch*. Göttingen. Vandenhoeck & Ruprecht.
14. *Cloetta-Filehne*, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. 10. Aufl. S. 65 ff. Tübingen 1901. J. C. B. Mohr (Paul Siebeck).
15. *Pictet-Wolffenstein*, Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution. Berlin 1900. Julius Springer. S. 198 ff.
16. Schweizerischer Medizinalkalender 1907. XXIX. Jahrg. E. Haffter und A Jaquet. I. Teil. Basel, Benno Schwabe. S. 78.
17. *A. R. Cushny*, Atropine and the Hyoscyamines. A study of the action of optical Isomeres. Reprinted from the Journal of Physiologie. Vol. XXX. p. 176. 1903.